УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124694** (13) **C2**

(51) МПК (2021.01)
***C07D 487/04*** (2006.01)
***A61K 31/519*** (2006.01)
A61P 9/00
*A61P 9/10* (2006.01)
*A61P 9/14* (2006.01)

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ"**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2020 04963**

(22) Дата подання заявки: **09.01.2019**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **28.10.2021**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **PCT/EP2018/050598**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **10.01.2018**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP**

(41) Публікація відомостей про заявку: **25.09.2020, Бюл.№ 18**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **27.10.2021, Бюл.№ 43**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/EP2019/050372, 09.01.2019**

(72) Винахідник(и):
**Фруадво Сільві (CH),**
**Хублер Френсіс (CH),**
**Мерфі Марк (CH),**
**Реннеберг Дорте (CH),**
**Штамм Сімон (CH)**

(73) Володілець (володільці):
**ІДОРСІЯ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ ЛТД**,
Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Switzerland (CH)

(74) Представник:
**Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240**

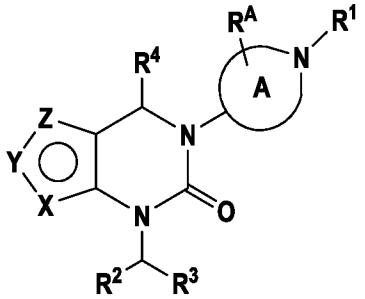
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2006/042102 A2, 20.04.2006
WO 2014/134426 A1, 04.09.2014

# (54) 2,4,6,7-ТЕТРАГІДРОПІРАЗОЛО[4,3-d]ПІРИМІДИН-5-ОНОВІ ПОХІДНІ ТА СПОРІДНЕНІ СПОЛУКИ ЯК МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРА C5A ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВАСКУЛІТУ ТА ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується похідних формули (I):

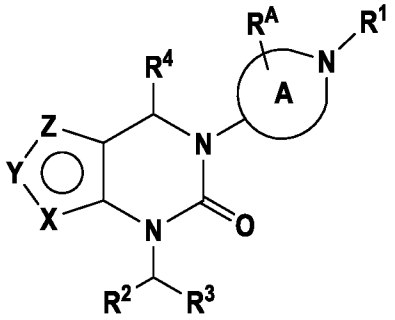
UA 124694 C2




,

Формула (I)

де кільця A, X, Y, Z, $R^A$, $R^1$, $R^2$, $R^3$ та $R^4$ є такими, як зазначено у описі, та, зокрема, до 2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-онових похідних та споріднених сполук, їх одержання, їх фармацевтично прийнятних солей, їх застосування як лікарських препаратів, фармацевтичних композицій, що містять одну або декілька сполук формули (I) та, особливо, їх застосування як модуляторів C5a-рецепторів для лікування, наприклад, васкуліту та запальних захворювань.



Даний винахід відноситься до нових модуляторів рецептору C5a формули (I) та їх застосування як лікарські препарати. Винахід також стосується споріднених аспектів, включаючи способи одержання сполук, фармацевтичні композиції, які містять одну або декілька сполук формули (I), та їх застосування як модулятори рецептору C5a, особливо, для лікування васкулітних захворювань або розладів, запальних захворювань або розладів, які характеризуються внутрішньосудинним вивільненням мікровезикул, імунокомплексних (IC) захворювань або розладів, нейродегенеративних захворювань або розладів, запальних захворювань або розладів, пов'язаних з комплементом, бульозних захворювань або розладів, захворювань або розладів, пов'язаних з ішемією та/або ішемічним реперфузійним ушкодженням, запальних захворювань або розладів кишечника та аутоімунних захворювань або розладів; а також при контактній чутливості або запаленні, викликаному контактом з синтетичними поверхнями; підвищеній активації лейкоцитів та тромбоцитів (та їх інфільтрації у тканини); патологічних ускладненнях, асоційованих з інтоксикацією або ушкодженням, таким як травма, втрата крові, шок або хірургічна операція, включаючи трансплантацію, та включаючи такі ускладнення, як поліорганна недостатність (MOF), септичний шок, шок внаслідок інтоксикації або гостре запальне ушкодження легень; патологічних ускладненнях, асоційованих з інсулінозалежним цукровим діабетом; інфаркті міокарда або тромбозі; набряку або підвищеній проникності капілярів; для зменшення коронарної ендотеліальної дисфункції, викликаної серцево-легеневим шунтуванням та/або кардіоплегією; або при злоякісному новоутворенні.

C5aR1 (CD88) являє собою семиспіральний трансмембранний рецептор, спряжений з G-білком (GPCR), що належить до сімейства родопсиноподібних рецепторів, ген якого розташований у хромосомі 19. Він спрягається з чутливим до коклюшного токсину Gialpha2, Gialpha3 або нечутливим до коклюшного токсину Galpha16 та ініціює декілька низхідних сигнальних шляхів. C5aR1 експресується на ряді типів імунних клітин, включаючи моноцити, нейтрофіли, тучні клітини, базофіли та еозинофіли. Крім того, він експресується на багатьох інших типах клітин включаючи гепатоцити, легеневі та ендотеліальні клітини, мікроглію, нейрони та гломерулярні клітини нирок. Описаний ряд лігандів, які зв'язуються з C5aR. Такі ліганди включають C5a, C5adesArg та C5a+1kDa. C5a є центральною ефекторною молекулою системи комплементу, який сам по собі є комплексним ферментативним каскадом, який сформувався для надзвичайно важливого доповнення імунної системи стосовно активності проти інвазивних патогенів, однак значна кількість фактів показує, що випадкова активація комплементу приводить до багатьох гострих запальних розладів та аутоімунних захворювань (Ricklin, D., та інш. (2010) "Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis." Nat Immunol 11(9): 785-797) та, зокрема, було показано, що C5a підвищений при ряді цих запальних та аутоімунних розладів. Система комплементу активується за допомогою чотирьох шляхів: класичного шляху та шляху із залученням маннозо-зв'язуючого лектину (MBL), який подібний класичному шляху за виключенням початкових стадій розпізнавання та активації, на яких розпізнаються патогени або комплекси антитіл. Альтернативний шлях активується шляхом зв'язування спонтанно активованого білку комплементу C3 (C3b фрагмент) з поверхнею патогену. Усі ці три шляхи у кінцевому рахунку приводять до утворення C3 конвертаз, що є точкою, де сходяться 3 шляхи, що розглядаються (Guo, R. F. та P. A. Ward (2005) Annu Rev Immunol 23: 821-852). Далі C3 конвертази приводять до утворення анафалатоксинів C3a та C5a, необхідних разом з іншими білками комплементу для вироблення мембраноатакуючого комплексу. Четвертий шлях, зовнішній шлях, залучає протеази плазми (наприклад, еластазу, тромбін), які діють безпосередньо на C3 або C5, що приводить до наступного вироблення C3a та C5a. Анафілатоксин C5a приводить до рекрутування та активації запальних клітин вродженої та адаптивної системи, частково за рахунок посилення експресії молекул клітинної адгезії, вивільнення гранулярних ферментів, відстроченого або посиленого апоптозу, фагоцитозу, окисного вибуху, секреції та вивільнення гістаміну та хемотаксису. Крім того, він викликає вивільнення інших прозапальних медіаторів, таких як TNF-a, IL-1, IL-6, IL-8, простагландини та лейкотрієни) (N.S. Merle та інш. (2015) "Complement System Part II: Role in Immunity." Front Immunol 6: 257), активацію ендотеліальних клітин та проникність судин, що може привести до подій, у результаті яких може виникнути тромботична мікроангіопатія. Таким чином, C5a являє собою одну з найбільш сильних запальних молекул, що виробляються під час імунних реакцій, та внаслідок своєї фундаментальної біології він потенційно залучений у дуже широкий спектр патологій (Janeway's Immunobiology, 8-е видання (2012), Kenneth Murphy, Garland Science, с. 48-72).

C5a займає центральне місце у імунній системі та як такий є важливим у ключових аспектах запалення та ушкодження тканини. Крім того, у літературі є заслуговуючі на увагу експериментальні дані, які свідчать про підвищення рівнів C5a при ряді захворювань та

розладів, зокрема, при аутоімунних та запальних захворюваннях та розладах (Ricklin, D., та інш. (2010) Nat Immunol 11(9): 785-797).

Існує велика кількість доказів того, що C5a та його рецептор C5aR сприяє розвитку васкулітних захворювань, які демонструють підвищення рівнів C5a, запуск міграції лейкоцитів та наступне запалення, яке потім у кінцевому рахунку приводить до руйнування стінок судин (Charles J., та інш. (2013) Semin Nephrol 33(6): 557-564; Vasculitis, 2-е видання (2008), під ред. Ball and Bridges, Oxford University Press, стор. 47-53; Huang, Y. M., та інш. (2015) Arthritis Rheumatol 67(10): 2780-2790; Kallenberg, C. G. та P. Heeringa (2015) Mol Immunol 68(1): 53-56). Інгібування C5aR антагоністом C5aR було ефективним для покращення NCGN, викликаного анти-мієлопероксидазою (MPO), у мишей, що експресують людський рецептор C5a (Xiao, H. та інш. (2014) J Am Soc Nephrol 25(2): 225-231), та було підтверджено, що він ефективний у фазі II дослідження пацієнтів з васкулітом, асоційованим з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA) (ClinicalTrials.gov Identifier NCT02222155). Таким чином, антагоніст C5a може бути корисним для лікування васкулітних захворювань, таких як ANCA - асоційований васкуліт, лейкокластичний васкуліт, гранулематоз Вегенера, мікроскопічний поліангіїт, синдром Черджа-Стросса, пурпура Геноха-Шенлейна, вузликовий поліартеріїт, швидкопрогресуючий гломерулонефрит (RPGN), кріоглобулінемія, гігантоклітинний артеріїт (GCA), хвороба Бехчета та артеріїт Такаясу (TAK).

C5a утворюється, коли кров людини вступає у контакт з синтетичними поверхнями, такими як, у випадку методик серцево-легеневого шунтування та гемодіалізу, наприклад, синтетичні поверхні апарату "штучне серце та легеня" у зв'язку з хірургічною операцією на судинах, такою як аорто-коронарне шунтування або заміна клапану серця, або поверхні апарату для діалізу нирок (Howard, R. J., та інш. (1988) Arch Surg 123(12): 1496-1501; Kirklin, J. K., та інш. (1983) J Thorac Cardiovasc Surg 86(6): 845-857; Craddock, P. R., та інш. (1977) J Clin Invest 60(1): 260-264; Craddock, P. R., та інш. (1977) N Engl J Med 296(14): 769-774), або у зв'язку з контактом з іншими штучними судинами або поверхнями резервуарів (наприклад, пристроїв підтримки шлуночків, апаратів штучного серця, систем для переливання крові, мішків для зберігання крові, систем для плазмоферезу, тромбоцитоферезу, та т.п.). Як такі, антагоністи C5aR можуть виявитися корисними для попередження шкідливих наслідків контактної чутливості та/або запалення, викликаного контактом з синтетичними поверхнями. Крім того, вони можуть бути корисними для лікування запальних розладів, що залучають внутрішньосудинне вивільнення мікровезикул, таких як, наприклад, тромботична мікроангіопатія та серповидно-клітинна анемія (Zecher, D., та інш. (2014) Arterioscler Thromb Vasc Biol 34(2): 313-320). Антагоніст C5aR також може виявитися корисним при певних гематологічних захворюваннях, які є асоційованими з активацією коагулюючої та фібринолітичної систем, диссемінованій внутрішньосудинній коагуляції (DIC), перніціозній анемії, аутоімунній гемолітичній анемії з тепловими та холодовими агглютинінами (AIHA), антифосфоліпідному синдромі та асоційованих з ним ускладненнях, артеріальному та венозному тромбозі, ускладненнях при вагітності, таких як періодична втрата вагітності та загибель плода, передеклампсія, плацентарна недостатність, затримка внутрішньоутробного розвитку, цервікальне ремоделювання та передчасні пологи, ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі (ITP), атиповому гемолітико-уремічному синдромі (aHUS), пароксизмальній нічній гемоглобінурії (PNH) та алергійних трансфузійних реакціях. C5-специфічне гуманізоване антитіло екулізумаб схвалене для застосування при пароксизмальній нічній гемоглобінурії та атиповому гемолітико-уремічному синдромі (aHUS) (Wong EK, Kavanagh D, Transl Res. (2015) 165(2):306-20), та було доведено, що воно ефективне при проблемах з нирковим трансплантатом, таких як гостре антитіло-опосередковане відторгнення ниркового аллотрансплантату, та при хворобі холодових агглютинінів, що додатково підтверджує потенційну роль антагоністів C5aR при цих захворюваннях.

Було описано, що при ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда C5a також має важливу функцію. Вичерпування комплементу зменшує розмір інфаркту міокарда у мишей (Weisman, H. F., T. та інш. (1990) Science 249(4965): 146-151; De Hoog, V. C., та інш. (2014) Cardiovasc Res 103(4): 521-529) та лікування анти-C5a антитілами зменшує ушкодження у щурячій моделі ішемії-реперфузії задніх кінцівок (Bless, N. M., та інш. (1999) Am J Physiol 276(1 Pt 1): L57-63). Реперфузійне ушкодження під час інфаркту міокарда також було помітно меншим у свиней, які були повторно піддані лікуванню моноклональним анти-C5a IgG (Amsterdam, E. A., та інш. (1995) Am J Physiol 268(1 Pt 2): H448-457). Рекомбінантний людський антагоніст C5aR зменшує розмір інфаркту у свинячій моделі хірургічної реваскуляризації (Riley, R. D., та інш. (2000) J Thorac Cardiovasc Surg 120(2): 350-358), забезпечуючи докази корисності антагоніста C5aR при цих захворюваннях. Крім того, при захворюваннях, пов'язаних з ішемією/реперфузійним ушкодженням, таких як захворювання, що виникають у результаті

трансплантацій, включаючи трансплантацію солідного органу, де було показано, що C5a відіграє важливу роль (Farrar, C. A. та S. H. Sacks (2014) Curr Opin Organ Transplant 19(1): 8-13), може бути корисним антагоніст C5aR, як і у випадку пов'язаних з такими захворюваннями синдромів, таких як ішемічне реперфузійне ушкодження, ішемічний коліт та ішемія серця (Mueller, M., та інш. (2013) Immunobiology 218(9): 1131-1138).

Більше того, при захворюваннях, при яких грає роль комплемент, таких як тромбоз коронарних артерій (Distelmaier, K., та інш. (2009) Thromb Haemost 102(3): 564-572), оклюзія судин, післяопераційна реоклюзія судин, атеросклероз, травматичне ушкодження центральної нервової системи, аритмогенна кардіоміопатія (Mavroidis, M., та інш. (2015) Basic Res Cardiol 110(3): 27) та хвороба Гоше (Pandey та інш. (2017) Nature 543: 108-112), також може бути корисний антагоніст C5aR. Таким чином, модулятори C5aR можна застосовувати профілактично у випадку пацієнта з ризиком інфаркту міокарда або тромбозу (тобто пацієнта, який має один або декілька визнаних факторів ризику інфаркту міокарда або тромбозу, таких як, але не обмежуючись ними, ожиріння, паління, високий кров'яний тиск, гіперхолестеринемія, передісторія або генетична історія інфаркту міокарда або тромбозу) у цілях зниження ризику інфаркту міокарда або тромбозу.

C5a викликає підвищену проникність капілярів та набряк, активацію та інфільтрацію лейкоцитів та тромбоцитів у тканини, а також бронхоконстрикцію (Sarma, J. V. та P. A. Ward (2012) Cell Health Cytoskelet 4: 73-82; Czermak, B. J., та інш. (1998) J Leukoc Biol 64(1): 40-48). Було показано, що введення анти-C5a моноклонального антитіла зменшує коронарну ендотеліальну дисфункцію, викликану серцево-легеневим шунтуванням та кардіоплегією (Tofukuji, M., та інш. (1998) J Thorac Cardiovasc Surg 116(6): 1060-1068).

C5a та його рецептор також залучені у патогенез гострого респіраторного дистрес-синдрому (ARDS) (Hammerschmidt, D. E., та інш. (1980) Lancet 1(8175): 947-949), хронічного обструктивного захворювання легень (COPD) (Marc, M. M., та інш. (2004) Am J Respir Cell Mol Biol 31(2): 216-219), та поліорганної недостатності (MOF) (Huber-Lang, M., та інш. (2001) "Role of C5a in multiorgan failure during sepsis." J Immunol 166(2): 1193-1199; Heideman, M. та T. E. Hugli (1984) J Trauma 24(12): 1038-1043). C5a збільшує вироблення моноцитами двох важливих прозапальних цитокінів TNF-α та IL-I, які сприяють патології при цих захворюваннях. Також було показано, що C5a грає важливу роль у розвитку ушкодження тканини та особливо ушкодження легень у тваринних моделях септичного шоку (Smedegard, G., та інш. (1989) Am J Pathol 135(3): 489-497; Unnewehr, H., та інш. (2013) J Immunol 190(8): 4215-4225). У моделях сепсису з використанням щурів, свиней та приматів, крім людини, анти-C5a антитіла, введенні тваринам перед обробкою ендотоксином або E. coli, приводили до зменшення ушкодження тканини, а також до зменшення вироблення IL-6 (Hopken, U., та інш. (1996) Eur J Immunol 26(5): 1103-1109; Stevens, J. H., та інш. (1986) J Clin Invest 77(6): 1812-1816). Було показано, що інгібування C5a анти-C5a поліклональними антитілами значно покращує показники виживаності у моделі сепсису у щурів, викликаного лігуванням/проколом сліпої кишки (Czermak, B. J., та інш. (1999) Nat Med 5(7): 788-792). У такій же моделі сепсису було показано, що анти-C5a антитіла, інгібують апоптоз тимоцитів (Guo, R. F., та інш. (2000) J Clin Invest 106(10): 1271-1280). Анти-C5a антитіла також проявляли захисні властивості у моделі ушкодження легень у щурів з використанням фактору отрути кобри, та при викликаному імунними комплексами ушкодженні легень (Mulligan, M. S., та інш. (1996) J Clin Invest 98(2): 503-512). Важливість C5a у опосередкованому імунними комплексами ушкодженні легень також показана на мишах (Bozic, C. R., та інш. (1996) Science 273(5282): 1722-1725). Таким чином, антагоніст C5aR може бути корисним при багатьох запальних розладах та пов'язаних станах, включаючи нейтропенію, сепсис, септичний шок, удар, запалення, асоційоване з серйозними опіками (Hoesel, L. M., та інш. (2007) J Immunol 178(12): 7902-7910), остеоартрит (Yuan, G., та інш. (2003) Chin Med J (Engl) 116(9): 1408-1412), а також гострий респіраторний дистрес-синдром (дорослих) (ARDS), хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), бронхіальну астму (Pandey, M. K. (2013) Curr Allergy Asthma Rep 13(6): 596-606), синдром системної запальної реакції (SIRS), відторгнення тканинного трансплантату, надгостре відторгнення трансплантованих органів, і т.п., та синдром поліорганної недостатності (MODS). Крім того, антагоністи C5aR можуть бути корисними для лікування патологічних ускладнень, асоційованих з інсулінозалежним цукровим діабетом, таких як діабетична хвороба нирок (Li, L., та інш. (2015) Metabolism 64(5): 597-610), діабетична ретинопатія (Cheng, L., та інш. (2013). Invest Ophthalmol Vis Sci 54(13): 8191-8198), вовчакова нефропатія (Bao, L., та інш. (2005) Eur J Immunol 35(8): 2496-2506), нефрит Хеймана, мембранозний нефрит, та інші форми гломерулонефриту, такі як C3 гломерулопатія, включаючи хворобу щільного осаду (DDD) (Zhang та інш., Clin J Am Soc Nephrol (2014) 9: 1876–

1882). Більш того, було показано, що сполука екулізумаб має потенційну корисність для лікування нейромієліту зорового нерва.

Антагоністи C5aR суттєво знижують індукований овальбуміном (OVA) інфлюкс всіх клітин (60 %), нейтрофілів (66 %) та еозинофілів (65 %) у зразку рідини лаважу, що дозволяє припустити, що блокування C5aR може являти собою новий терапевтичний підхід для полегшення наслідків астми (Staab, E. B., та інш. (2014) Int Immunopharmacol 21(2): 293-300).

Система комплементу та, зокрема, C5a сприяють розвитку багатьох бульозних захворювань, серед іншого за допомогою активації клітин вродженого імунітету, включаючи тучні клітини та нейтрофіли (наприклад, бульозного пемфігоїду, бульозного епідермолізу, листовидної пухирчатки та вульгарної пухирчатки). Вважається, що відділення епідермальних базальних кератиноцитів від базальної мембрани, що знаходиться нижче, викликане аутоантитілами до кератиноцитів у шкірній базальній мембрані, що приводить до утворення пухирів та високого інфлюксу нейтрофілів як у верхні шари шкіри, так і у порожнини пухирів. У експериментальних моделях зниження нейтрофілів або відсутність комплементу (загального або C5-селективного) може інгібувати утворення субепідермальних пухирів (Heimbach, L., та інш. (2011) J Biol Chem 286(17): 15003-15009; Gammon, W. R. (1989) Immunol Ser 46: 509-525). З'явилися новітні дані, які свідчать про те, що інгібування C5a може виявитися корисним при лікуванні такого шкірного захворювання, як гнійний гідраденіт, де було показано, що антитіло проти C5a людини покращує результат лікування пацієнта у відкритому клінічному дослідженні II-ої фази. Отже, антагоніст рецептору C5a може бути корисним при бульозних захворюваннях.

Комплемент, як вважають, грає важливу роль при патології запального захворювання кишечнику (IBD) та виявлено, що C5aR експресується у епітеліальних клітинах товстої кишки (Cao, Q., та інш. (2012) Am J Physiol Cell Physiol 302(12): C1731-1740). Крім того, фармакологічне інгібування активності C5a за допомогою PMX205 - пептидного антагоністу C5aR є ефективним для попередження DSS-індукованого коліту, забезпечуючи додаткові докази того, що націлювання на CD88 у пацієнтів з синдром подразненого кишечнику (IBD), неспецифічним виразковим колітом, хворобою Крона та запальним захворюванням кишечнику (IBD) (Johswich, K., та інш. (2009) Inflamm Bowel Dis 15(12): 1812-1823) може принести терапевтичну користь (Woodruff, T. M., та інш. (2003) J Immunol 171(10): 5514-5520; Jain, U., та інш. (2013) Br J Pharmacol 168(2): 488-501).

Існує багато фактів, що припускають роль C5a та його рецептору при патологіях ЦНС. Експресія C5aR підвищуюче регулюється на реактивних астроцитах, мікроглії та ендотеліальних клітинах у запаленій центральній нервовій системі людини (O'Barr, S. A., та інш. (2001) J Immunol 166(6): 4154-4162; Gasque, P., та інш. (1997) Am J Pathol 150(1): 31-41) та, як повідомлялось, C5a залучений у патогенез багатьох нейродегенеративних захворювань, таких як аміотрофічний латеральний склероз (ALS) (Mantovani, S., та інш. (2014) J Neuroimmunol 276(1-2): 213-218; Humayun, S., та інш. (2009) J Neuroimmunol 210(1-2): 52-62; Woodruff, T. M., та інш. (2008) J Immunol 181(12): 8727-8734), хвороба Альцгеймера (Fonseca, M. I., та інш. (2013) J Neuroinflammation 10: 25; Ager, R. R., та інш. (2010) J Neurochem 113(2): 389-401), хвороба Паркінсона (Wang, X. J., та інш. (2007) Neurochem Int 50(1): 39-50) та хвороба Хантінгтона (Singhrao та інш. (1999) Experimental Neurology 159, 362–376). Більше того, встановлено, що рівень C5a підвищений у CSF у пацієнтів з синдромом Гійєна - Барре (Hartung, H. P., та інш. (1987) Neurology 37(6): 1006-1009; Wakerley, B. R. та N. Yuki (2015) Expert Rev Neurother 15(8): 847-849) та було виявлено, що анти-C5 антитіло ефективне для зменшення невропатії у мишей (Halstead, S. K., та інш. (2008) Brain 131 (Pt 5): 1197-1208; Basta, M. та D. R. Branch (2014) Clin Exp Immunol 178 Suppl 1: 87-88). Крім того, інгібування рецептору C5a полегшує експериментальний ЦНС вовчак (Zwirner, J., та інш. (1999) Mol Immunol 36(13-14): 877-884; Jacob, A., B. Hack, та інш. (2010) J Neuroimmunol 221(1-2): 46-52). Таким чином антагоністи C5aR, забезпечені у даному винаході, можуть бути корисними для лікування ALS, хвороби Альцгеймера, розсіяного склерозу, синдрому Гійєна - Барре, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, а також для лікування зниження когнітивної функції, асоційованої з хірургічною операцією з серцево-легеневим шунтуванням та спорідненими процедурами на додаток до залучення центральної нервової системи при захворюваннях, таких як SLE, синдром Шегрена та асоційовані імунологічні профілі.

При багатьох аутоімунних захворюваннях виявлені відкладення імунного комплексу (IC), що містить імуноглобулін G. Вони сприяють патофізіології захворювань, які часто проявляються у різних органах тіла, включаючи нирки, серце, легені, печінку, кровоносні судини, нервову систему та шкіру. Існує багато таких IC захворювань, прикладами яких є системний червоний вовчак (SLE), кріоглобулінемія, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена (Lawley, T. J., та інш. (1979) J Immunol 123(3): 1382-1387), синдром Гудпасчера (захворювання з утворенням антитіл

до базальної мембрани клубочків) та гіперчутливість. Відомо, що імунні комплекси індукують C5 конвертази, що приводить до вироблення C5a, який далі сприяє цим захворюванням (Karsten, C.M. та J. Kohl (2012) Immunobiology 217(11): 1067-1079). У тваринних моделях, що відтворюють механізми IC активації комплементу, було показано, що C5aR грає дуже важливу роль. Дослідження показують, що C5aR-дефіцитні миші та застосування пептидного антагоністу C5aR приводить до захисту від ушкодження тканини, індукованої IC. (Strachan, A. J., та інш. (2000) J Immunol 164(12): 6560-6565; Kohl, J. та J. E. Gessner (1999) Mol Immunol 36(13-14): 893-903; Baumann, U., та інш. (2000) J Immunol 164(2): 1065-1070). Таким чином, інгібітори C5aR можуть бути корисними для лікування IC захворювань, включаючи аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит (Jose, P. J., та інш. (1990) Ann Rheum Dis 49(10): 747-752; Grant, E. P., та інш. (2002) J Exp Med 196(11): 1461-1471; Yuan, G., та інш. (2003) Chin Med J (Engl) 116(9): 1408-1412)), остеоартрит, системний червоний вовчак (Porcel, J. M., та інш. (1995) Clin Immunol Immunopathol 74(3): 283-288; Pawaria, S., та інш. (2014) J Immunol 193(7): 3288-3295), вовчаковий нефрит (Bao, L., та інш. (2005) Eur J Immunol 35(8): 2496-2506), вовчаковий гломерулонефрит та IgA-нефропатія (Liu, L., та інш. (2014) J Clin Immunol 34(2): 224-232), нефрит Хеймана, мембранозний нефрит та інші форми гломерулонефриту, васкуліт, дерматоміозит (Fiebiger, E., та інш. (1998) J Clin Invest 101(1): 243-251), пухирчатка, системний склероз (склеродермія) (Sprott, H., та інш. (2000) J Rheumatol 27(2): 402-404), бронхіальна астма, аутоімунні гемолітичні та тромбоцитопенічні стани, синдром Гудпасчера (та асоційований гломерулонефрит та легенева кровотеча) (Ma, R., та інш. (2013) J Clin Immunol 33(1): 172-178), імуноваскуліт, та обумовлена комплементом тромботична мікроангіопатія, включаючи атиповий гемолітико-уремічний синдром (Song, D., та інш. (2015) Am J Reprod Immunol 74(4): 345-356; Davin, J. C., N. C. van de Kar (2015) Ther Adv Hematol 6(4): 171-185), кріоглобулінемія змішаного типу, атопічний дерматит (Neuber, K., R. та інш. (1991) Immunology 73(1): 83-87; Dang, L., та інш. (2015) Mol Med Rep 11(6): 4183-4189), та хронічна уртикарія (Kaplan, A. P. (2004) J Allergy Clin Immunol 114(3): 465-474; Yan, S., та інш. (2014) J Dermatol Sci 76(3): 240-245). Більше того, було показано, що сполука екулізумаб має потенційну корисність для лікування міастенії гравіс та антифосфоліпідного синдрому.

C5a присутній у псоріатичних бляшках, та про експресію C5aR також було повідомлено при псоріазі, при якому Т-клітини, нейтрофіли, тучні клітини та дендритні клітини залучені у патогенез захворювання та є хемотаксичними до C5a (Diani, M., G. Altomare та E. Reali (2015) Autoimmun Rev 14(4): 286-292). Накопичення нейтрофілів під роговим шаром спостерігається у сильно запалених областях псоріатичних бляшок, та екстракти псоріатичного ураження (лусочок) містять сильно підвищені рівні C5a та проявляють сильну хемотаксичну активність у відношенні нейтрофілів, тобто ефект, який може бути інгібований шляхом додавання C5a антитіла. Більше того, Т-клітини та нейтрофіли при певних умовах піддаються хемоатракції за допомогою C5a (Nataf, S., та інш. (1999) J Immunol 162(7): 4018-4023; Tsuji, R. F., та інш. (2000) J Immunol 165(3): 1588-1598; Werfel, T., та інш. (1997) Arch Dermatol Res 289(2): 83-86; Mrowietz, U., та інш. (2001) Exp Dermatol 10(4): 238-245), що означає, що антагоністи C5aR можуть бути корисними для лікування псоріазу. Більше того, комплемент залучений у патогенез глаукоми (Howell та інш. (2011), J. Clin. Invest. 121(4): 1429-1444). Крім того, є експериментальні дані, які свідчать про позитивну роль антагоністів C5aR при лікування злоякісного новоутворення блокаторами контрольних точок. Наприклад, повідомляється, що антитіло проти рецептору C5aR (IPH5401) ефективне у мишачих моделях злоякісного новоутворення (веб-сторінка Innate Pharma - IPH5401, 2018; https://www.innate-pharma.com/en/pipeline/iph5401-first-class-anti-c5ar-mab; Zah H., та інш., (2017) Oncoimmunology 6(10): e1349587; Wang Y., та інш., (2016) Cancer Discovery 6(9) 1022-1035).

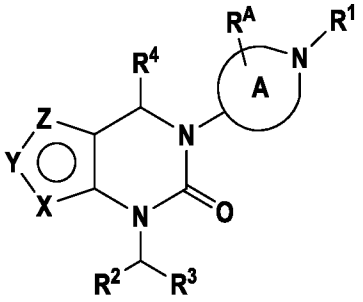
Таким чином вважають, що C5a та C5aR клінічно залучені у васкулітні захворювання або розлади, запальні захворювання або розлади, що залучають внутрішньосудинне вивільнення мікровезикул, імунокомплексні (IC) захворювання або розлади, нейродегенеративні захворювання або розлади, пов'язані з комплементом запальні захворювання або розлади, бульозні захворювання або розлади, захворювання або розлади, пов'язані з ішемією та/або ішемічним реперфузійним ушкодженням, запальні захворювання або розлади кишечника, та аутоімунні захворювання або розлади; а також задіяні при контактній чутливості або запаленні, викликаному контактом з синтетичними поверхнями; підвищеній активації лейкоцитів та тромбоцитів (та їх інфільтрації у тканини); патологічних ускладненнях, асоційованих з інтоксикацією або ушкодженням, таким як травма, втрата крові, шок або хірургічна операція, включаючи трансплантацію, включаючи поліорганну недостатність (MOF), септичний шок, шок внаслідок інтоксикації або гостре запальне ушкодження легень; патологічних ускладненнях, асоційованих з інсулінозалежним цукровим діабетом; інфаркті міокарда або тромбозі; набряку

або підвищеній проникності капілярів; коронарній ендотеліальній дисфункції, викликаній серцево-легеневим шунтуванням та/або кардіоплегією, або злоякісному новоутворенні.

Отже, існує потреба у нових низькомолекулярних органічних модуляторах рецептору C5a (C5aR), особливо, антагоністах C5aR, які можуть бути корисними для інгібування патогенетичних подій, асоційованих з підвищеними рівнями C5a та/або з активацією C5aR.

Даний винахід забезпечує циклічні похідні сечовини формули (I), які є модуляторами рецептору C5a, і, таким чином, можуть бути корисними для попередження або лікування захворювань, які відповідають на рецептор C5a.

Перший аспект винаходу відноситься до сполук формули (I)



Формула (I),

де

Y являє собою $NR^5$; та X та Z незалежно являють собою N або CH (а саме, Y являє собою $NR^5$; один з X та Z являє собою N, та інший з X та Z являє собою N або CH);

Y являє собою $CR^6$; один з X та Z являє собою $NR^7$, O або S, та інший з X та Z являє собою N; або

Y являє собою N; один з X та Z являє собою $NR^8$, та інший з X та Z являє собою N або CH;

кільце A являє собою насичене 4-7-членне моноциклічне карбоциклічне кільце, яке містить кільцевий атом азоту, до якого приєднаний $R^1$, де зазначене кільце A необов'язково монозаміщене за допомогою $R^A$; де $R^A$ являє собою $(C_{1-4})$алкіл (особливо, метил) [переважно кільце A заміщене за допомогою $R^1$ та не несе додаткового замісника (тобто $R^A$ відсутній)];

$R^1$ являє собою феніл; 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил, де зазначений феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з $(C_{1-4})$алкілу; $(C_{1-4})$алкокси; $(C_{1-3})$фторалкілу; $(C_{1-3})$фторалкокси; галогену; ціано; або $(C_{3-6})$циклоалкілу;

$R^2$ являє собою феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил; де зазначений феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил незалежно є моно- або ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з

$(C_{1-4})$алкілу;

$(C_{1-4})$алкокси;

$(C_{1-3})$фторалкілу;

$(C_{1-3})$фторалкокси;

галогену;

$(C_{3-6})$циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ являє собою прямий зв'язок, -O- або -$(C_{1-3})$алкілен-O-, та де $(C_{3-6})$циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; або

$R^{21a}R^{21b}N$-, де $R^{21a}$ та $R^{21b}$ незалежно являють собою водень або $(C_{1-4})$алкіл;

$R^3$ являє собою водень або $(C_{1-3})$алкіл (особливо, водень);

$R^4$ являє собою водень або $(C_{1-4})$алкіл (особливо, водень);

$R^5$ являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{1-4})$алкіл, який монозаміщений за допомогою гідрокси, $(C_{1-4})$алкокси, ціано або $R^{N1}R^{N2}N$-, де $R^{N1}$ та $R^{N2}$ разом з атомом азоту утворюють 4-6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один додатковий кільцевий гетероатом, вибраний з O та N; де зазначене кільце необов'язково монозаміщене за допомогою $(C_{1-4})$алкілу або $(C_{1-4})$алкокси;

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ незалежно вибирають з водню, $(C_{1-4})$алкілу, $(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілену- або $(C_{1-4})$алкокси-$(C_{2-4})$алкілену;

$R^{N1}$ являє собою $(C_{1-4})$алкіл-C(O)-; та $R^{N2}$ являє собою водень або $(C_{1-4})$алкіл; або

$R^{N1}$ являє собою фенілсульфоніл-, де феніл необов'язково заміщений одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з $(C_{1-4})$алкілу, $(C_{1-4})$алкокси, галогену, ціано або нітро; та $R^{N2}$ являє собою водень або $(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{2-4})$алкіл, який є ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з гідрокси, $(C_{1-4})$алкокси або $R^{N1}R^{N2}N$-, де

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ разом з атомом азоту утворюють 4-6-членне насичене кільце; або

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ незалежно вибирають з водню або $(C_{1-4})$алкілу;

$(C_{2-4})$фторалкіл;

$(CH_3)_3Si$-$(CH_2)_2$-O-$(C_{1-4})$алкілен-;

$(C_{2-5})$алкініл;

$(C_{2-5})$алкеніл;

$R^{N3}R^{N4}N$-C(O)-$(C_{0-4})$алкілен-, де $R^{N3}$ та $R^{N4}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{0-4})$алкілен-;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен монозаміщений за допомогою $R^{N5}R^{N6}N$-, де $R^{N5}$ та $R^{N6}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен заміщений одним - трьома атомами галогену;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-NH-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен- необов'язково заміщений одним - трьома атомами галогену;

$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, $(C_{1-4})$алкілу, нітро або $(C_{1-4})$алкокси-C(O)-NH-; або

кільце$^B$-$X^B$-; де $X^B$ означає прямий зв'язок або $(C_{1-4})$алкілен-; та де кільце$^B$ являє собою 4-6-членний насичений гетероцикліл, який містить один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та $NR^B$, де зазначене кільце$^B$ приєднане до $X^B$ через кільцевий атом вуглецю;

де зазначене кільце$^B$ необов'язково заміщене одним або двома замісниками, незалежно вибраними з оксо, гідрокси, фтору, $(C_{1-4})$алкілу або $(C_{1-4})$алкокси; та де

$R^B$ незалежно являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{2-4})$фторалкіл;

$(C_{1-4})$алкіл-C(O)-;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-;

$(C_{1-4})$алкіл-$SO_2$-;

$R^{N7}R^{N8}N$-$SO_2$-, де $R^{N7}$ та $R^{N8}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;

$R^{N9}R^{N10}N$-C(O)-, де $R^{N9}$ та $R^{N10}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;

Кільце$^C$-O-C(O)-, де кільце$^C$ являє собою $(C_{3-6})$циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню, та де кільце$^C$ необов'язково заміщене одним $R^C$, де $R^C$ означає $(C_{1-4})$алкіл або $(C_{1-4})$фторалкіл; або

Кільце$^D$, де кільце$^D$ являє собою 5-6-членний гетероарил, який містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N або S, та де кільце$^D$ не заміщене або монозаміщене за допомогою $R^D$, де $R^D$ означає $(C_{1-4})$алкіл або $(C_{1-4})$фторалкіл;

$R^6$ являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{1-4})$фторалкіл; або

$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену або $(C_{1-4})$алкілу;

$R^7$ являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл; або

$(CH_3)_3Si$-$(CH_2)_2$-O-$(C_{1-4})$алкілен-; та

$R^8$ являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{2-4})$фторалкіл;

$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену або $(C_{1-4})$алкілу;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{1-4})$алкілен-; або

$(CH_3)_3Si$-$(CH_2)_2$-O-$(C_{1-4})$алкілен-.

Сполуки формули (I) можуть містити один або декілька додаткових стереогенних або асиметричних центрів, таких як один або декілька додаткових асиметричних атомів вуглецю. Таким чином, сполуки формули (I) можуть бути присутніми у вигляді сумішей стереоізомерів, в

основному, у вигляді чистих стереоізомерів. Суміші стереоізомерів можна розділити за допомогою способу, відомого фахівцю у даній галузі техніки.

У випадку, коли окрему сполуку (або родову структуру) позначають як (R)- або (S)-енантіомер / як таку, що має абсолютну (R)- або (S)-конфігурацію, таке позначення слід розуміти як таке, що відноситься до відповідної сполуки (або родової структури) у збагаченій, особливо, по суті чистій енантіомерній формі. Подібним чином, у випадку, коли конкретний асиметричний центр у сполуці позначають як такий, що знаходиться у (R)- або (S)-конфігурації або як такий, що знаходиться у певній відносній конфігурації, таке позначення слід розуміти як таке, що відноситься до сполуки, яка знаходиться у збагаченій, особливо, по суті чистій формі, що стосується відповідної конфігурації зазначеного асиметричного центру. За аналогією, цис- або транс- позначення (або (R*,R*) позначення) слід розуміти як такі, що відносяться до відповідного стереоізомеру відповідної відносної конфігурації у збагаченій, особливо, по суті чистій формі.

Термін "збагачений", при застосуванні щодо стереоізомерів, слід розуміти у контексті даного винаходу у значенні, що відповідний стереоізомер присутній у співвідношенні щонайменше 70:30, особливо, щонайменше 90:10 (тобто, з чистотою щонайменше 70 мас. %, особливо, щонайменше 90 мас. %), по відношенню до такого іншого стереоізомеру / сукупності відповідних інших стереоізомерів.

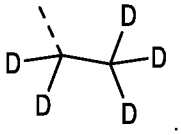
Термін "по суті чистий", при застосуванні щодо стереоізомерів, слід розуміти у контексті даного винаходу у значенні, що відповідний стереоізомер присутній з чистотою щонайменше 95 мас. %, Особливо, щонайменше 99 мас. %, по відношенню до відповідного іншого стереоізомеру / сукупності відповідних інших стереоізомерів.

У деяких випадках, сполуки формули (I) можуть включати таутомерні форми. Такі таутомерні форми включені у обсяг даного винаходу. Наприклад, у випадку, коли сполуки винаходу можуть містити гетероциклічні ароматичні кільця, що містять незаміщені кільцеві атоми азоту, що мають вільну валентність, такі як триазоліл або піразоліл, такі кільця можуть бути присутніми у таутомерних формах. Наприклад, група піразол-3-іл являє собою таутомерні форми 1H-піразол-3-іл та 2H-піразол-3-іл. Подібним чином, у разі, коли будь-який з $R^5$, $R^7$ або $R^8$ являє собою водень, відповідні сполуки формули (I) можуть бути присутніми у формі таутомерів, наприклад, як це має місце для наступних сполук - прикладів: 6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он; 6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он; 6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он; 5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он; 6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он; 5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он; 6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он; 5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он; 4-(2-циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он; 4-(2-циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он; 6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он; 5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он; 5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он; 5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он; 5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он; 7-(2-циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он; 5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он. Таким чином, наприклад, сполука 6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он є таутомерною формою 6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-ону, тобто обидві назви являють собою одну і ту саму

хімічну сполуку. Подібним чином, сполука 5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он є таутомерною формою 5-(1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл)-7-(2-(трифторметил)бензил)-1,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-ону, тобто обидві назви являють собою одну і ту саму хімічну сполуку.

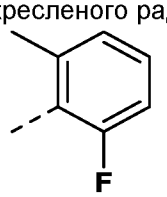
Даний винахід також включає ізотопно-мічені, особливо, $^{2}$H (дейтерій) мічені сполуки формули (I), причому такі сполуки є ідентичними сполукам формули (I) за винятком того, що один або кожен з великого числа атомів був замінений на атом, який має той же самий атомний номер, але атомну масу, відмінну від атомної маси, що зазвичай зустрічається у природі. Ізотопно-мічені, особливо, $^{2}$H (дейтерій) мічені сполуки формули (I) та їх солі включені у обсяг даного винаходу. Заміщення водню більш важким ізотопом $^{2}$H (дейтерій) може привести до більшої метаболічної стабільності, яка призводить, наприклад, до збільшеного in-vivo періоду напіввиведення та/або зниженого необхідного дозування, та/або може привести до зміненого шляху метаболізму, що приводить, наприклад, до поліпшеного профілю безпеки. У одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули (I) не є ізотопно-міченими, або вони мічені тільки одним або декількома атомами дейтерію. У підваріанті здійснення, сполуки формули (I) взагалі не є ізотопно-міченими. Ізотопно-мічені сполуки формули (I) можна отримати за аналогією зі способами, описаними у цій заявці далі, але з використанням підходящого ізотопного варіанту відповідних реагентів або вихідних речовин.

Дейтеровані групи позначаються наступним чином: наприклад група (1,1,2,2,2-$^{2}H_5$-етил) позначає залишок




.

У даній заявці на патент, зв'язок, накреслений пунктирною лінією, показує точку приєднання накресленого радикалу. Наприклад, накреслений нижче радикал




являє собою 2-фтор-6-метилфенільну групу.

Якщо для сполук, солей, фармацевтичних композицій, захворювань та т.п. використовується форма множини, тоді мається на увазі також одна єдина сполука, сіль або т.п.

Будь-яке посилання на сполуку формули (I) слід розуміти як таке, що відноситься також до солей (і, особливо, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук, в залежності від конкретного випадку та доцільності.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають бажану біологічну активність сполуки винаходу та демонструють мінімальні небажані токсичні впливи. Такі солі включають солі приєднання неорганічних або органічних кислот та/або основ, в залежності від присутності основних та/або кислотних груп у сполуці винаходу. У якості довідкової інформації див., наприклад, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH, 2008; та "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters та Luc Quéré (ред.), RSC Publishing, 2012.

Визначення, представлені у цій заявці, призначені для застосування так само як до сполук формули (I) згідно з визначенням, наведеним у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 44), так і, з урахуванням відповідних змін, по всьому опису та формулі винаходу, якщо тільки інше недвозначним чином викладене визначення не забезпечує більш широке або більш вузьке визначення. Абсолютно ясно, що визначення або переважне визначення терміну визначає та може замінювати відповідний термін незалежно від (і у комбінації з) будь-якого(-им) визначення(-ям) або переважного(-им) визначення(-ям) будь-якого або всіх інших термінів у відповідності з визначенням у даному описі. Якщо явно не вказано інше у відповідному варіанті здійснення або формулі винаходу, групи, визначені у даній заявці, є незаміщеними. У тих випадках, коли насичена ациклічна або циклічна група містить гетероатомом та/або приєднана до гетероатому, який є частиною іншої частини молекули та/або заміщена замісником, який приєднаний через гетероатомом, такі гетероатоми в основному віддалені один від одного щонайменше на два атоми вуглецю.

У даній заявці, у випадку якщо конкретний хімічний залишок визначений як необов'язково заміщений певною кількістю замісників, це означає, що зазначений залишок не заміщений або заміщений вказаним числом замісників, як визначено у явному вигляді.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод, переважно фтор або хлор.

Термін "алкіл", використаний окремо або у комбінації, відноситься до насиченої вуглеводневої групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю. Термін "($C_{x-y}$)алкіл" (x та y кожен являє собою ціле число), відноситься до алкільної групи відповідно до приведеного вище визначення, який містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, ($C_{1-4}$)алкільна група містить від одного до чотирьох атомів вуглецю. Прикладами ($C_{1-4}$)алкілу є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил та трет-бутил. Для уникнення яких-небудь сумнівів слід відмітити, у випадку, якщо група називається, наприклад, пропіл або бутил, тоді мається на увазі н-пропіл, відповідно, н-бутил. Крім того, у випадку, якщо група називається ($C_{0-y}$)алкільною групою, така група відсутня та будь-яка вільна валентність точки приєднання зайнята воднем, або вона містить від 1 до y атомів вуглецю, як викладено вище. Прикладами ($C_{1-4}$)алкілу, який використовується для замісників радикалу $R^1$, є метил та ізопропіл, та, крім того, етил. Прикладами ($C_{1-4}$)алкілу, який використовується для замісників радикалу $R^2$, є метил та ізопропіл. Прикладом ($C_{1-4}$)алкілу, який використовується для $R^3$, є метил. Прикладом ($C_{1-4}$)алкілу, який використовується для $R^4$, є метил. Прикладами ($C_{1-4}$)алкілу, який використовується для $R^5$ та $R^6$, незалежно є метил, етил, ізопропіл, ізобутил та трет-бутил; особливо, метил. Прикладом ($C_{1-4}$)алкілу, який використовується для $R^7$ та $R^8$, є метил. Прикладами ($C_{1-4}$)алкілу, який використовується для $R^B$, є метил, етил, ізопропіл та ізобутил.

Термін "-($C_{x-y}$)алкілен-", використаний окремо або у комбінації, відноситься до двовалентно приєднаної алкільної групи відповідно до приведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Переважно, точки приєднання -($C_{1-y}$)алкіленової групи відповідають 1,1-діільній, 1,2-діільній або 1,3-діільній конфігурації. Переважно, точки приєднання -($C_{2-y}$)алкіленової групи відповідають 1,2-діільній або 1,3-діільній конфігурації. -($C_0$)алкіленова- група відсутня та відноситься до прямого зв'язку, таким чином, термін -($C_{0-4}$)алкілен відноситься до прямого зв'язку або -($C_{1-4}$)алкілену. Прикладом -($C_{1-4}$)алкілену-, який використовується для лінкеру $X^B$ (відповідно, для лінкерів $X^{B1}$ та $X^{B2}$), є метилен.

Алкіленокси-лінкерні групи -($C_{1-3}$)алкілен-O-, які використовуються, наприклад, у замісниках ($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$-, слід читати зліва направо, тобто вони відносяться до відповідних ($C_{3-6}$)циклоалкіл-($C_{1-3}$)алкілен-O- груп. Прикладом ($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ означає –($C_{1-3}$)алкілен-O-, є циклопропілметокси. Прикладом $R^{21a}R^{21b}$N-($C_{2-3}$)алкілен-O- є диметиламіноетокси.

Термін "алкініл", використаний окремо або у комбінації, відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого ланцюгу, що містить від двох до п'яти атомів вуглецю та один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Термін "($C_{x-y}$)алкініл" (x та y кожен являє собою ціле число), відноситься до алкінільної групи відповідно до приведеного вище визначення, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, ($C_{2-5}$)алкінільна група містить від двох до п'яти атомів вуглецю. Прикладом алкінільної групи є 1,1-диметилпроп-2-ініл.

Термін "алкокси", використаний окремо або у комбінації, відноситься до групи алкіл-O-, де алкільна група відповідає приведеному вище визначенню. Термін "($C_{x-y}$)алкокси" (x та y кожен являє собою ціле число) відноситься до алкокси групи відповідно до приведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, ($C_{1-4}$)алкокси група означає групу формули ($C_{1-4}$)алкіл-O-, де термін "($C_{1-4}$)алкіл" приймає приведене раніше значення. Прикладами алкокси груп є метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси та трет-бутокси. Кращими є ізопропокси, етокси та метокси. Прикладом ($C_{1-4}$)алкокси, який використовується для замісників радикалу $R^1$, є метокси. Прикладами ($C_{1-4}$)алкокси, який використовується для замісників радикалу $R^2$, є метокси, етокси, ізопропокси. Приклади ($C_{1-4}$)алкокси, який використовується для $R^5$, приєднаного до ($C_{1-4}$)алкілу, являють собою метокси та етокси.

Термін "фторалкіл", використаний окремо або у комбінації, відноситься до алкільної групи відповідно до приведеного вище визначення, яка містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, у якій один або декілька (та можливо всі) з атомів водню замінені на фтор. Термін "($C_{x-y}$)фторалкіл" (x та y кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкільної групи відповідно до приведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, ($C_{1-3}$)фторалкільна група містить від одного до трьох атомів вуглецю, та у ній від одного до семи атомів водню замінені на фтор. Репрезентативні приклади фторалкільних груп включають трифторметил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 2,2-дифторпропіл, 2,2-дифтор-

1-метилетил, 2-фторпропіл, 2-фтор-2-метилпропіл. Кращими є ($C_1$)фторалкільні групи, такі як трифторметил. Прикладами ($C_{1-4}$)фторалкілу, який використовується для замісників радикалу $R^1$, є трифторметил та, крім того, дифторметил. Прикладом ($C_{1-4}$)фторалкілу, який використовується для замісників радикалу $R^2$, є трифторметил. Прикладами ($C_{2-4}$)фторалкілу, який використовується для $R^5$, є 2,2-дифторетил, 2,2-дифторпропіл, 2,2-дифтор-1-метилетил, 2-фторпропіл та 2-фтор-2-метилпропіл. Прикладами ($C_{2-4}$)фторалкілу, який використовується для $R^7$, є 2-фтор-2-метилпропіл та 2,2-дифторпропіл. Прикладами ($C_{2-4}$)фторалкілу, який використовується для $R^B$, є 2-фторетил та 2,2-дифторетил.

Термін "фторалкокси", використаний окремо або у комбінації, відноситься до алкокси групи відповідно до приведеного вище визначення, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, у якій один або декілька (та можливо всі) з атомів водню замінені на фтор. Термін "($C_{x-y}$)фторалкокси" (x та y кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкокси групи відповідно до приведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, ($C_{1-3}$)фторалкокси група містить від одного до трьох атомів вуглецю, та у ній від одного до семи атомів водню замінені на фтор. Репрезентативні приклади фторалкокси груп включають трифторметокси, дифторметокси, 2-фторетокси, 2,2-дифторетокси та 2,2,2-трифторетокси. Кращими є ($C_1$)фторалкокси групи, такі як трифторметокси. Прикладом ($C_{1-4}$)фторалкокси, який використовується для замісників радикалу $R^1$, є трифторметокси. Прикладом ($C_{1-4}$) фторалкокси, який використовується для замісників радикалу $R^2$, є трифторметокси.

Термін "ціано" відноситься до групи -CN.

Термін "ціано-($C_{1-2}$)алкокси" слід читати зліва направо, тобто він відноситься до відповідної групи ціано-($C_{1-2}$)алкілен-O-. Прикладом ціано-($C_{1-2}$)алкокси є ціанометокси.

Термін "циклоалкіл", використаний окремо або у комбінації, відноситься до насиченого моноциклічного вуглеводневого кільця, що містить від трьох до шести атомів вуглецю. Термін "($C_{x-y}$)циклоалкіл" (x та y кожен являє собою ціле число), відноситься до циклоалкільної групи відповідно до приведеного вище визначення, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, ($C_{3-6}$)циклоалкільна група містить від трьох до шести атомів вуглецю. Прикладами циклоалкільних груп є циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. Кращими є циклопропіл та циклобутил; особливо, циклопропіл. Прикладом ($C_{3-6}$)циклоалкілу, який використовується для замісників радикалу $R^1$, є циклопропіл. Прикладом ($C_{3-6}$)циклоалкілу, який використовується для замісників радикалу $R^2$, є циклопропіл. Приклади ($C_{3-6}$)циклоалкілу, який використовується для $R^5$, приєднаного до ($C_{0-4}$)алкілену-, являють собою циклопропіл, циклопентил та циклогексил. Прикладом ($C_{3-6}$)циклоалкілу, який використовується для $R^8$, є циклопропіл.

Термін "($C_{3-6}$)циклоалкіл-O-", який використовується, наприклад, у замісниках ($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ означає –O-, відноситься до ($C_{3-6}$)циклоалкілу відповідно до приведеного вище визначення, приєднаного через лінкер –O-. Прикладами ($C_{3-6}$)циклоалкіл-O-, який використовується для замісників радикалу $R^2$, є циклопропілокси та циклобутилокси.

Термін "циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню", використаний окремо або у комбінації, відноситься до циклоалкільної групи відповідно до приведеного вище визначення. Крім того, один кільцевий атом вуглецю вказаного циклоалкілу може бути замінений на атом кисню. Прикладами таких груп є, особливо, циклоалкільні групи, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил; а також кисень-вмісні групи, такі як оксетаніл, тетрагідрофураніл та тетрагідро-2H-піраніл. Прикладами груп ($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$-, де "($C_{3-6}$)циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню", що використовується для замісників радикалу $R^2$, є циклопропіл, циклопропілокси, циклобутилокси, оксетан-3-ілокси, циклопропілметокси, тетрагідропіран-4-ілокси, особливо, оксетан-3-ілокси. Прикладом такої групи, яка використовується для кільця$^C$, є оксетан-3-іл; зокрема, оксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл, 3-трифторметилоксетан-3-іл.

Термін "гетероцикліл", використаний окремо або у комбінації, та якщо явно не визначений більш вузьким способом, відноситься до насиченого моноциклічного вуглеводневого кільця, яке містить від одного до трьох (особливо, один) кільцевих гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, сірки та кисню. Термін "($C_{x-y}$)гетероцикліл" відноситься до такої гетероциклільної групи, яка містить від x до y кільцевих атомів. Гетероциклільні групи є незаміщеними або заміщеними, як визначено у явному вигляді; де у випадку присутності кільцевого атому азоту, що має вільну валентність, такий кільцевий атом азоту може бути заміщений, як визначено у явному вигляді, на додаток до присутності додаткових (необов'язкових) замісників такого гетероциклу. Оксо-замісники, якщо присутні, особливо, приєднані до кільцевого атому вуглецю у альфа-положенні до кільцевого атому азоту (таким чином утворюючи разом з азотом амідну групу або, у випадку кільцевого кисню, додатково розташованого поряд, карбаматну групу або, у випадку другого

кільцевого азоту, додатково розташованого поряд, групу сечовини); або два оксо-замісники є замісниками кільцевого атому сірки (таким чином утворюючи -$SO_2$- групу). Гетероциклільні групи, які використовуються для групи "кільце$^B$", приєднані до решти молекули (тобто до $X^B$) через кільцевий атом вуглецю, містять один заміщений кільцевий атом азоту $NR^B$, де $R^B$ визначений у явному вигляді, та є, на додаток до $R^B$, необов'язково заміщеними, як визначено у явному вигляді. Прикладами гетероциклільних груп, які використовуються для групи "кільце$^B$", є оксетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідро-2H-піраніл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл та морфолініл; зокрема, оксетан-3-іл, азетидин-2-іл, азетидин-3-іл, піролідин-2-іл, піролідин-3-іл та піперидин-4-іл.

Прикладами груп $R^{N1}R^{N2}N$-, де $R^{N1}$ та $R^{N2}$ разом з атомом азоту утворюють 4-6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один додатковий кільцевий гетероатом, вибраний з O та N, є азетидин-1-іл, піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, піперазин-1-іл та морфолін-4-іл; зокрема, 3-метоксиазетидин-1-іл, піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, 4-метилпіперазин-1-іл та морфолін-4-іл.

Прикладами кільця A, що являє собою "насичене 4-7-членне моноциклічне карбоциклічне кільце, яке містить кільцевий атом азоту, до якого приєднаний $R^1$", є азетидин-1,3-діїл, піролідин-1,3-діїл, піперидин-1,4-діїл, піперидин-1,3-діїл та азепан-1,4-діїл; а також заміщені групи 3-метилпіролідин-1,3-діїл та 4-метилпіперидин-1,4-діїл.

Замісник феніл, який використовується для $R^1$, незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним, а саме, моно- або дизаміщеним, особливо, моно- або дизаміщеним, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули. Прикладами є монозаміщені фенільні групи, такі як 2-метоксифеніл; та дизаміщені фенільні групи, такі як 2-хлор-6-метилфеніл, 2-фтор-6-метилфеніл, 2,6-диметилфеніл, 2-метокси-6-метилфеніл, 2-фтор-6-ціанофеніл, 2-фтор-6-трифторметилфеніл, 2-фтор-6-трифторметоксифеніл та, крім того, 2,6-дифторфеніл, 2-хлор-6-фторфеніл, 2-бром-6-фторфеніл, 2-фтор-6-етилфеніл, 2-фтор-6-дифторметилфеніл та 2-фтор-6-циклопропілфеніл.

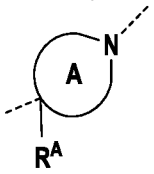
Замісник феніл, який використовується для $R^2$, є моно-, ди- або три- заміщеним, а саме, моно- або дизаміщеним, особливо, моно- або дизаміщеним, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули. Прикладами є монозаміщені фенільні групи, такі як 2-хлорфеніл, 2-циклопропілфеніл, 2-ізопропілфеніл, 2-етоксифеніл, 2-трифторметилфеніл, 2-ізопропоксифеніл, 2-циклопропоксифеніл, 2-(оксетан-3-ілокси)-феніл, 2-циклопропілметоксифеніл, 2-трифторметоксифеніл; дизаміщені фенільні групи, такі як 2-фтор-6-трифторметилфеніл та 2-бром-6-трифторметилфеніл; та тризаміщені фенільні групи, такі як 2,4-дифтор-6-ізопропоксифеніл.

Термін "гетероарил", використаний окремо або у комбінації, означає 5-6-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке містить від одного до максимум трьох гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з кисню, азоту та сірки. Прикладами таких гетероарильних груп є 5-членний гетероарил, такий як фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіофеніл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл; та 6-членний гетероарил, такий як піридиніл, піримідиніл, піридазиніл та піразиніл. Згадані вище гетероарильні групи є незаміщеними або заміщеними, як визначено у явному вигляді. У випадку, якщо 5- або 6-членна гетероарильна група заміщена у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули, мається на увазі, що такий замісник приєднаний у безпосередній близькості по відношенню до точки приєднання решти молекули, тобто у відносному 1,2-расположенні. Прикладами гетероарилу, який використовується для замісника $R^1$, у першу чергу є 6-членний гетероарил, який містить один або два атоми азоту, або 5-членний гетероарил, який містить один або два кільцеві атоми азоту та необов'язково один додатковий гетероатом, вибраний з азоту, кисню або сірки; зокрема, 4-хлор-2,5-диметил-2H-піразол-3-іл, 2,5-диметил-4-ціанопіразол-3-іл, 3-фторпіридин-2-іл, 3-метоксипіридин-2-іл, 2-метокси-4-метилпіридин-3-іл, 2-фтор-4-метилпіридин-3-іл, 2-метил-4-фторпіридин-3-іл, 2-ціано-4-метилпіридин-3-іл, 2,4-диметоксипіридин-3-іл, 4-метокси-6-метилпіримідин-5-іл, 4,6-диметоксипіримідин-5-іл та, крім того, 2-метокси-4-хлорпіридин-3-іл, 2-метокси-4-дифторметилпіридин-3-іл та 2-метокси-4-трифторметилпіридин-3-іл. Прикладами гетероарилу, який використовується для замісника $R^2$, є, особливо, 6-членний гетероарил, який містить один або два атоми азоту; або 5-членний гетероарил, який містить один або два кільцеві атоми азоту та один додатковий гетероатом, незалежно вибраний з азоту, кисню або сірки; зокрема, 4-ізопропілпіримідин-5-іл, 3-трифторметилпіразин-2-іл, 3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-метил-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-дейтеро-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-хлор-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-фтор-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-метиламіно-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-метокси-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-диметиламіно-3-трифторметилпіридин-2-іл, 4-

трифторметилпіридин-3-іл та 4-трифторметилтіазол-5-іл. Прикладами гетероарилу, який використовується для заміснику кільця$^D$, у першу чергу є 5-членний гетероарил, який містить один або два атоми азоту та необов'язково один додатковий гетероатом, незалежно вибраний з азоту, кисню або сірки, такий як особливо, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл; зокрема, 5-метил-[1,3,4]-оксадіазол-2-іл, 5-ізопропіл-[1,3,4]-оксадіазол-2-іл та 5-трифторметил-[1,3,4]-оксадіазол-2-іл.

Додаткові варіанти здійснення винаходу представлені нижче:

2) Другий варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), де кільце A являє собою фрагмент

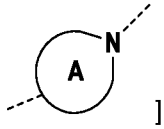



,

де зазначене кільце A вибирають з азетидин-1,3-діілу, піролідин-1,3-діілу, піперидин-1,4-діілу, піперидин-1,3-діілу та азепан-1,4-діілу (а саме, кільце A являє собою піролідин-1,3-дііл, піперидин-1,4-дііл або азепан-1,4-дііл; особливо, піперидин-1,4-дііл); та де зазначене кільце A заміщене за допомогою $R^1$ на кільцевому атомі азоту (тобто у відповідному положенні 1), та необов'язково заміщене на кільцевому атомі вуглецю, приєднаному до решти молекули (тобто у положенні 3 азетидин-1,3-діілу, піролідин-1,3-діілу та піперидин-1,3-діілу, відповідно, у положенні 4 піперидин-1,4-діілу та азепан-1,4-діілу), за допомогою $R^A$, де $R^A$ означає ($C_{1-4}$)алкіл (особливо, метил).

У підваріанті здійснення, кільце A (де особливо кільце A означає піперидин-1,4-дііл) заміщене за допомогою $R^1$ та не несе додаткового замісника (тобто $R^A$ у приведеному вище фрагменті відсутній та вільна валентність відповідного кільцевого атому вуглецю насичена воднем)].

3) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантами здійснення 1) або 2), де кільце A заміщене за допомогою $R^1$ та не несе додаткового замісника

[тобто кільце A являє собою фрагмент: 

].

4) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 3), де Y являє собою $NR^5$; один з X та Z являє собою N, та інший з X та Z являє собою N або CH.

Зокрема, даний варіант здійснення охоплює кільцеві групи, де

Y являє собою $NR^5$, X являє собою N та Z являє собою CH;

Y являє собою $NR^5$, X являє собою CH та Z являє собою N; або

Y являє собою $NR^5$, X являє собою N та Z являє собою N.

5) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 3), де

Y являє собою $NR^5$, X являє собою N та Z являє собою CH.

6) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 3), де

Y являє собою $CR^6$; один з X та Z являє собою $NR^7$, O або S, та інший з X та Z являє собою N.

Зокрема, даний варіант здійснення охоплює кільцеві групи, де

Y являє собою $CR^6$; X являє собою O та Z являє собою N;

Y являє собою $CR^6$; X являє собою S та Z являє собою N; або

Y являє собою $CR^6$; X являє собою $NR^7$ та Z являє собою N; або

Y являє собою $CR^6$; X являє собою N та Z являє собою $NR^7$.

7) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 3), де

Y являє собою CH; X являє собою $NR^7$ та Z являє собою N;

Y являє собою CH; X являє собою N та Z являє собою $NR^7$;

Y являє собою N; X являє собою $NR^8$ та Z являє собою CH;

Y являє собою N; X являє собою CH та Z являє собою $NR^8$;

Y являє собою N; X являє собою $NR^8$ та Z являє собою N; або

Y являє собою N; X являє собою N та Z являє собою $NR^8$.

8) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 3), де

Y являє собою CH; X являє собою N, та Z являє собою $NR^7$;

Y являє собою N; X являє собою CH, та Z являє собою $NR^8$; або

Y являє собою N; X являє собою N та Z являє собою $NR^8$.

9) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 8), де $R^1$ являє собою

феніл, який є моно-, ди- або тризаміщеним (а саме, моно- або дизаміщеним, особливо, моно- або дизаміщеним, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули), де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу, ізопропілу); ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси); ($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу або дифторметилу); ($C_{1-3}$)фторалкокси (особливо, трифторметокси); галогену (особливо, фтору або хлору); ціано; та ($C_{3-6}$)циклоалкілу (особливо, циклопропілу);

5-членний гетероарил, який містить один або два кільцеві атоми азоту та необов'язково один додатковий гетероатом, вибраний з азоту, кисню або сірки (а саме, піразоліл; особливо, 2H-піразол-3-іл), який є моно- або ди- або тризаміщеним (а саме, ди- або тризаміщеним), де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу); галогену (особливо, хлору); ціано; та ($C_{3-6}$)циклоалкілу (особливо, циклопропілу); або

6-членний гетероарил, який містить один або два атоми азоту (а саме, піридиніл, піримідиніл; особливо, піридин-2-іл, піридин-3-іл, піримідин-5-іл), який є моно- або дизаміщеним (а саме, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули; особливо, такий 6-членний гетероарил є дизаміщеним у обох орто-положеннях), де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу, ізопропілу); ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси); галогену (особливо, фтору); ціано; ($C_{3-6}$)циклоалкілу (особливо, циклопропілу), та, крім того, ($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу, дифторметилу).

10) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 8), де $R^1$ являє собою

феніл, який є моно-, ди- або тризаміщеним (а саме, моно- або дизаміщеним, особливо, моно- або дизаміщеним, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули), де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу, ізопропілу); ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси); ($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу або дифторметилу); ($C_{1-3}$)фторалкокси (особливо, трифторметокси); галогену (особливо, фтору або хлору); ціано; та ($C_{3-6}$)циклоалкілу (особливо, циклопропілу);

піразоліл (особливо, 2H-піразол-3-іл), який є моно- або ди- або тризаміщеним (а саме, тризаміщеним), де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу); галогену (особливо, хлору); ціано; та ($C_{3-6}$)циклоалкілу (особливо, циклопропілу); або

піридиніл, зокрема, піридин-2-іл та піридин-3-іл (особливо, піридин-3-іл), який є моно- або дизаміщеним (а саме, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули; особливо, такий піридиніл є дизаміщеним у обох орто-положеннях), де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу, ізопропілу); ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси); галогену (особливо, фтору); ціано; ($C_{3-6}$)циклоалкілу (особливо, циклопропілу); та, крім того, ($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу, дифторметилу);

піримідиніл, зокрема, піримідин-5-іл, який є моно- або дизаміщеним (а саме, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули; особливо, такий піримідиніл є дизаміщеним у обох орто-положеннях), де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу, ізопропілу); та ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси).

11) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 8), де $R^1$ являє собою

феніл, який є моно-, ди- або тризаміщеним (а саме, моно- або дизаміщеним, особливо, моно- або дизаміщеним, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули), де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу, ізопропілу); ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси); ($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу або дифторметилу); ($C_{1-3}$)фторалкокси (особливо, трифторметокси); галогену (особливо, фтору та хлору); та ціано;

піразоліл (особливо, 2H-піразол-3-іл), який є моно- або ди- або тризаміщеним (а саме, тризаміщеним), де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу); та галогену (особливо, хлору);

піридиніл, зокрема, піридин-2-іл та піридин-3-іл (особливо, піридин-3-іл), який є моно- або дизаміщеним (а саме, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули; особливо, такий піридиніл є дизаміщеним у обох орто-положеннях), де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу, ізопропілу); ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси); галогену (особливо, фтору); та, крім того, ($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу, дифторметилу).

12) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 8), де $R^1$ являє собою

феніл, який є моно-, ди- або тризаміщеним (а саме, моно- або дизаміщеним, особливо, моно- або дизаміщеним, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули), де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу); ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси); ($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу або дифторметилу); ($C_{1-3}$)фторалкокси (особливо, трифторметокси); галогену (особливо, фтору та хлору); ціано; та, крім того, циклопропілу;

піридинілу (а саме, піридин-2-ілу або піридин-3-ілу; особливо, піридин-3-ілу), який є моно- або дизаміщеним (а саме, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули; особливо, такий піридиніл є дизаміщеним у обох орто-положеннях), де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу); ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси); галогену (особливо, фтору); та, крім того, ($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу, дифторметилу) та циклопропілу.

13) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 8), де $R^1$ являє собою

феніл, який є моно- або дизаміщеним, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули (особливо, дизаміщеним у обох орто-положеннях), де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу, ізопропілу); ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси); галогену (особливо, фтору або хлору); ціано; та, крім того, ($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу, дифторметилу) та циклопропілу; або

піридиніл, який є дизаміщеним, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули (особливо, дизаміщеним у обох орто-положеннях), де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу, ізопропілу); ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси); галогену (особливо, фтору); та, крім того, ($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу, дифторметилу).

14) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 8), де $R^1$ являє собою феніл, який є моно- або дизаміщеним; де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули;

де зазначений орто-замісник являє собою ($C_{1-4}$)алкіл (особливо, метил); ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси); галоген (особливо, фтор); або ($C_{1-3}$)фторалкіл (особливо, дифторметил); [особливо, такий замісник являє собою метил, метокси, фтор або дифторметил; зокрема, метил, фтор або дифторметил];

та, якщо присутній, замісник, що залишився, незалежно являє собою метил; метокси; галоген; або ціано; [особливо, такий замісник, що залишився, являє собою метил, метокси або фтор; зокрема, метил або фтор];

де особливо, такий замісник, що залишився, приєднаний у іншому орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули.

15) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 8), де $R^1$ означає 2-хлор-6-метилфеніл, 2-фтор-6-метилфеніл, 2,6-диметилфеніл, 2-метокси-6-метилфеніл, 2-фтор-6-ціанофеніл, 2-фтор-6-трифторметилфеніл, 2-фтор-6-трифторметоксифеніл, 4-хлор-2,5-диметил-2H-піразол-3-іл, 2,5-диметил-4-ціанопіразол-3-іл, 3-фторпіридин-2-іл, 3-метоксипіридин-2-іл, 2-метокси-4-метилпіридин-3-іл, 2-фтор-4-метилпіридин-3-іл, 2-метил-4-фтор-, 2-ціано-4-метилпіридин-3-іл, 2,4-диметоксипіридин-3-іл, 4-метокси-6-метилпіримідин-5-іл або 4,6-диметоксипіримідин-5-іл та, крім того, 2,6-дифторфеніл, 2-хлор-6-фторфеніл, 2-бром-6-фторфеніл, 2-фтор-6-дифторметилфеніл, 2-фтор-6-циклопропілфеніл, 2-метокси-4-хлорпіридин-3-іл, 2-метокси-4-дифторметилпіридин-3-іл або 2-метокси-4-трифторметилпіридин-3-іл [особливо, $R^1$ означає 2-хлор-6-метилфеніл, 2-фтор-6-метилфеніл, 2,6-диметилфеніл, 2-метокси-6-метилфеніл, 2-фтор-6-ціанофеніл, 2-фтор-6-трифторметилфеніл, 2-фтор-6-трифторметоксифеніл, 2-метокси-4-метилпіридин-3-іл або 2-ціано-4-метилпіридин-3-іл; або $R^1$ означає 2,6-дифторфеніл, 2-хлор-6-фторфеніл, 2-бром-6-фторфеніл, 2-фтор-6-дифторметилфеніл, 2-фтор-6-циклопропілфеніл, 2-метокси-4-

хлорпіридин-3-іл, 2-метокси-4-дифторметилпіридин-3-іл або 2-метокси-4-трифторметилпіридин-3-іл].

16) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 15), де $R^2$ являє собою феніл, 5-членний гетероарил (а саме, 5-членний гетероарил, який містить один або два кільцеві атоми азоту та один додатковий гетероатом, незалежно вибраний з азоту, кисню або сірки; особливо, тіазоліл); або 6-членний гетероарил (а саме, 6-членний гетероарил, який містить один або два атоми азоту; особливо, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл); де зазначений феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил, незалежно є моно- або ди- або тризаміщеним (а саме, моно- або дизаміщеним, особливо, моно- або дизаміщеним, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули), де замісники незалежно вибирають з

($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу, ізопропілу);

($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси, етокси, ізопропокси);

($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу);

($C_{1-3}$)фторалкокси (особливо, трифторметокси);

галогену (особливо, брому, хлору, фтору);

($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ являє собою прямий зв'язок, -O- або -($C_{1-3}$)алкілен-O-, та де ($C_{3-6}$)циклоалкіл містить один необов'язковий кільцевий атом кисню; [особливо, така група ($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$- означає циклопропіл, циклопропілокси, оксетан-3-ілокси, циклопропілметокси]; та

$R^{21a}R^{21b}N$-, де $R^{21a}$ та $R^{21b}$ незалежно являють собою водень або ($C_{1-4}$)алкіл; [особливо, така група $R^{21a}R^{21b}N$- означає диметиламіно, метиламіно];

де переважно зазначений замісник у орто-положенні, якщо присутній, являє собою ($C_{1-4}$)алкіл, ($C_{1-4}$)алкокси, ($C_{1-3}$)фторалкіл, ($C_{1-3}$)фторалкокси або ($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$- (особливо, такий орто-замісник являє собою трифторметил); та інші замісники, якщо присутні, незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу, ($C_{1-4}$)алкокси, галогену та $R^{21a}R^{21b}N$-.

17) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 15), де $R^2$ являє собою

феніл; де зазначений феніл є моно- або ди- або тризаміщеним (а саме, моно- або дизаміщеним, особливо, моно- або дизаміщеним, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули), де замісники незалежно вибирають з

($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу, ізопропілу);

($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси, етокси, ізопропокси);

($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу);

($C_{1-3}$)фторалкокси (особливо, трифторметокси);

галогену (особливо, брому, хлору, фтору); та

($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ являє собою прямий зв'язок, -O- або -($C_{1-3}$)алкілен-O-, та де ($C_{3-6}$)циклоалкіл містить один необов'язковий кільцевий атом кисню; [особливо, така група ($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$- означає циклопропіл, циклопропілокси, оксетан-3-ілокси, циклопропілметокси];

де переважно зазначений замісник у орто-положенні, якщо присутній, являє собою ($C_{1-4}$)алкіл, ($C_{1-4}$)алкокси, ($C_{1-3}$)фторалкіл, ($C_{1-3}$)фторалкокси або ($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$- (особливо, такий орто-замісник являє собою трифторметил); та інші замісники, якщо присутні, незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу, ($C_{1-4}$)алкокси та галогену; або

5-членний гетероарил, який містить один або два кільцеві атоми азоту та один додатковий гетероатом, незалежно вибраний з азоту, кисню або сірки (а саме, тіазоліл; особливо, тіазол-5-іл); де зазначений 5-членний гетероарил є моно- або дизаміщеним (особливо, дизаміщеним), де замісники незалежно вибирають з

($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу, ізопропілу);

($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу); та

($C_{3-6}$)циклоалкілу (особливо, циклопропілу); або

6-членний гетероарил, який містить один або два атоми азоту (а саме, піридиніл, піримідиніл або піразиніл; особливо, піридин-2-іл, піридин-3-іл, піримід-5-ил або піразин-2-іл); де зазначений 6-членний гетероарил незалежно є моно- або дизаміщеним (а саме, моно- або дизаміщеним, особливо, моно- або дизаміщеним, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули), де замісники незалежно вибирають з

($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу, ізопропілу);

($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси, етокси, ізопропокси);

($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу);

галогену (особливо, хлору, фтору); та

($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ являє собою прямий зв'язок, -O- або -($C_{1-3}$)алкілен-O-, та де ($C_{3-6}$)циклоалкіл містить один необов'язковий кільцевий атом кисню; [особливо, така група ($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$- означає циклопропокси, оксетан-3-ілокси, циклопропілметокси];

$R^{21a}R^{21b}N$-, де $R^{21a}$ та $R^{21b}$ незалежно являють собою водень або ($C_{1-4}$)алкіл; [особливо, така група $R^{21a}R^{21b}N$- означає диметиламіно, метиламіно];

де переважно зазначений замісник у орто-положенні, якщо присутній, являє собою ($C_{1-3}$)фторалкіл (особливо, трифторметил), та інші замісники, якщо присутні, вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу, ($C_{1-4}$)алкокси, галогену та $R^{21a}R^{21b}N$-.

18) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 15), де $R^2$ являє собою

феніл; де зазначений феніл є моно- або дизаміщеним (а саме, монозаміщеним, особливо, монозаміщеним у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули), де замісники незалежно вибирають з

($C_{1-4}$)алкілу (особливо, ізопропілу);

($C_{1-4}$)алкокси (особливо, етокси, ізопропокси);

($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу);

($C_{1-3}$)фторалкокси (особливо, трифторметокси);

галогену (особливо, хлору, фтору); та

($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ являє собою прямий зв'язок, -O- або -($C_{1-3}$)алкілен-O-, та де ($C_{3-6}$)циклоалкіл містить один необов'язковий кільцевий атом кисню; [особливо, така група ($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$- означає циклопропокси, оксетан-3-ілокси, циклопропілметокси];

де переважно зазначений замісник у орто-положенні, якщо присутній, являє собою ($C_{1-4}$)алкіл, ($C_{1-4}$)алкокси, ($C_{1-3}$)фторалкіл, ($C_{1-3}$)фторалкокси або ($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$- (особливо, такий орто-замісник являє собою трифторметил); або

6-членний гетероарил, який містить один або два атоми азоту (а саме, піридиніл; особливо, піридин-2-іл); де зазначений 6-членний гетероарил незалежно є моно- або дизаміщеним (а саме, моно- або дизаміщеним, особливо, моно- або дизаміщеним, де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні по відношенню до точки приєднання решти молекули), де замісники незалежно вибирають з

($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси);

($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу);

галогену (особливо, хлору, фтору); та

($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ являє собою прямий зв'язок, -O- або -($C_{1-3}$)алкілен-O-, та де ($C_{3-6}$)циклоалкіл містить один необов'язковий кільцевий атом кисню; [особливо, така група ($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$- означає циклопропокси, оксетан-3-ілокси, циклопропілметокси];

де переважно зазначений замісник у орто-положенні, якщо присутній, являє собою ($C_{1-3}$)фторалкіл (особливо, трифторметил); та інший замісник, якщо присутній, вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу, ($C_{1-4}$)алкокси та галогену.

19) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 15), де $R^2$ означає 2-хлорфеніл, 2-циклопропілфеніл, 2-ізопропілфеніл, 2-етоксифеніл, 2-трифторметилфеніл, 2-ізопропоксифеніл, 2-циклопропоксифеніл, 2-(оксетан-3-ілокси)-феніл, 2-циклопропілметоксифеніл, 2-фтор-6-трифторметилфеніл, 2-бром-6-трифторметилфеніл, 2-трифторметоксифеніл, 2,4-дифтор-6-ізопропоксифеніл, 4-ізопропілпіримід-5-ил, 3-трифторметилпіразин-2-іл, 3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-метил-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-хлор-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-фтор-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-метиламіно-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-метокси-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-диметиламіно-3-трифторметилпіридин-2-іл, 4-трифторметилпіридин-3-іл або 2-метил-4-трифторметилтіазол-5-іл [особливо, 2-хлорфеніл, 2-циклопропілфеніл, 2-ізопропілфеніл, 2-етоксифеніл, 2-трифторметилфеніл, 2-ізопропоксифеніл, 2-циклопропоксифеніл, 2-(оксетан-3-ілокси)-феніл, 2-циклопропілметоксифеніл, 2-фтор-6-трифторметилфеніл, 2-трифторметоксифеніл, 3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-хлор-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-фтор-3-трифторметилпіридин-2-іл або 6-метокси-3-трифторметилпіридин-2-іл; зокрема, 2-трифторметилфеніл, 3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-хлор-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-фтор-3-трифторметилпіридин-2-іл].

20) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 19), де $R^3$ являє собою водень або метил (особливо, водень).

21) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 20), де $R^4$ являє собою водень або метил (особливо, водень).

22) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21), де $R^5$ являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл (особливо, метил);

$(C_{1-4})$алкіл, який монозаміщений за допомогою $(C_{1-4})$алкокси (особливо, метокси, етокси) або ціано;

$(C_{2-4})$алкіл, який монозаміщений за допомогою гідрокси або $R^{N1}R^{N2}N$-, де

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ разом з атомом азоту утворюють 4-6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один додатковий кільцевий гетероатом, вибраний з O та N; де зазначене кільце необов'язково монозаміщене за допомогою $(C_{1-4})$алкілу або $(C_{1-4})$алкокси;

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ незалежно вибирають з водню, $(C_{1-4})$алкілу, $(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілену- або $(C_{1-4})$алкокси-$(C_{2-4})$алкілену;

$R^{N1}$ являє собою $(C_{1-4})$алкіл-C(O)-; та $R^{N2}$ являє собою водень або $(C_{1-4})$алкіл; або

$R^{N1}$ являє собою фенілсульфоніл-, де феніл необов'язково заміщений одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з $(C_{1-4})$алкілу, $(C_{1-4})$алкокси, галогену, ціано або нітро; та $R^{N2}$ являє собою водень або $(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{3-4})$алкіл, який є дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з гідрокси, $(C_{1-4})$алкокси або $R^{N11}R^{N12}N$-, де $R^{N11}$ та $R^{N12}$ незалежно вибирають з водню або $(C_{1-4})$алкілу;

$(C_{2-4})$фторалкіл;

$(C_{2-5})$алкініл;

$(C_{2-5})$алкеніл;

$R^{N3}R^{N4}N$-C(O)-$(C_{1-4})$алкілен-, де $R^{N3}$ та $R^{N4}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{1-4})$алкілен-;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен монозаміщений за допомогою $R^{N5}R^{N6}N$-, де $R^{N5}$ та $R^{N6}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен заміщений одним - трьома атомами галогену;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-NH-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен- необов'язково заміщений одним - трьома атомами галогену;

$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, метилу, нітро або $(C_{1-4})$алкокси-C(O)-NH-; або

кільце$^B$-$X^B$-; де $X^B$ означає прямий зв'язок або $(C_{1-4})$алкілен- (особливо, метилен); та де кільце$^B$ являє собою 4-6-членний насичений гетероцикліл, який містить один кільцевий гетератом, який являє собою O або $NR^B$, де зазначене кільце$^B$ приєднане до $X^B$ через кільцевий атом вуглецю;

де зазначене кільце$^B$ необов'язково заміщене одним або двома замісниками, незалежно вибраними з оксо, гідрокси, фтору, $(C_{1-4})$алкілу (особливо, метилу) або $(C_{1-4})$алкокси (особливо, метокси); та де

$R^B$ незалежно являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{2-4})$фторалкіл;

$(C_{1-4})$алкіл-C(O)-;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-;

$(C_{1-4})$алкіл-$SO_2$-;

$R^{N7}R^{N8}N$-$SO_2$-, де $R^{N7}$ та $R^{N8}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;

$R^{N9}R^{N10}N$-C(O)-, де $R^{N9}$ та $R^{N10}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;

Кільце$^C$-O-C(O)-, де кільце$^C$ являє собою $(C_{3-6})$циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню, та де кільце$^C$ необов'язково заміщене одним $R^C$, де $R^C$ означає $(C_{1-4})$алкіл або $(C_{1-4})$фторалкіл; або

Кільце$^D$, де кільце$^D$ являє собою 5-6-членний гетероарил, який містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N або S (особливо, 5-членний гетероарил, який містить один або два атоми азоту та необов'язково один додатковий гетероатом, незалежно вибраний з азоту, кисню або сірки), та де кільце$^D$ не заміщене або монозаміщене за допомогою $R^D$, де $R^D$ означає $(C_{1-4})$алкіл або $(C_{1-4})$фторалкіл.

23) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21), де $R^5$ являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл;

($C_{1-4}$)алкіл, який монозаміщений за допомогою ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси, етокси) або ціано;

($C_{2-4}$)алкіл, який монозаміщений за допомогою гідрокси або $R^{N1}R^{N2}N$-, де

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ разом з атомом азоту утворюють 4-6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один додатковий кільцевий гетероатом, вибраний з O та N; де зазначене кільце необов'язково монозаміщене за допомогою ($C_{1-4}$)алкілу або ($C_{1-4}$)алкокси;

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ незалежно вибирають з водню, ($C_{1-4}$)алкілу, ($C_{3-6}$)циклоалкіл-($C_{0-4}$)алкілену- або ($C_{1-4}$)алкокси-($C_{2-4}$)алкілену;

$R^{N1}$ являє собою ($C_{1-4}$)алкіл-C(O)-; та $R^{N2}$ являє собою водень або ($C_{1-4}$)алкіл; або

$R^{N1}$ являє собою фенілсульфоніл-, де феніл необов'язково заміщений одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з ($C_{1-4}$)алкілу, ($C_{1-4}$)алкокси, галогену, ціано або нітро; та $R^{N2}$ являє собою водень або ($C_{1-4}$)алкіл;

($C_{3-4}$)алкіл, який є дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з гідрокси, ($C_{1-4}$)алкокси або $R^{N11}R^{N12}N$-, де $R^{N11}$ та $R^{N12}$ незалежно вибирають з водню або ($C_{1-4}$)алкілу;

($C_{2-4}$)фторалкіл;

($C_{2-5}$)алкеніл;

($C_{1-4}$)алкокси-C(O)-($C_{1-4}$)алкілен-;

($C_{3-6}$)циклоалкіл-($C_{0-4}$)алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, метилу, нітро або ($C_{1-4}$)алкокси-C(O)-NH-;

кільце$^{B1}$-$X^{B1}$-; де $X^{B1}$ означає прямий зв'язок або ($C_{1-4}$)алкілен- (особливо, метилен); та де кільце$^{B1}$ являє собою 4-6-членний насичений гетероцикліл, який містить один кільцевий гетератом, який являє собою O (особливо, оксетаніл), де зазначене кільце$^{B1}$ приєднане до $X^{B1}$ через кільцевий атом вуглецю; де зазначене кільце$^{B1}$ необов'язково заміщене одним замісником, вибраним з гідрокси, фтору, ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу) або ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси); або

кільце$^{B2}$-$X^{B2}$-; де $X^{B2}$ означає прямий зв'язок або ($C_{1-4}$)алкілен- (особливо, метилен); та де кільце$^{B2}$ являє собою 4-6-членний насичений гетероцикліл, який містить один кільцевий гетератом, який являє собою $NR^B$ (особливо, азетидиніл або піролідиніл), де зазначене кільце$^{B2}$ приєднане до $X^{B2}$ через кільцевий атом вуглецю; де зазначене кільце$^{B2}$ необов'язково заміщене одним оксо-замісником або одним або двома фтор-замісниками; та де

$R^B$ незалежно являє собою

водень;

($C_{1-4}$)алкіл;

($C_{2-4}$)фторалкіл;

($C_{1-4}$)алкіл-C(O)-;

($C_{1-4}$)алкокси-C(O)-;

($C_{1-4}$)алкіл-$SO_2$-;

$R^{N7}R^{N8}N$-$SO_2$-, де $R^{N7}$ та $R^{N8}$ незалежно означають водень або ($C_{1-4}$)алкіл;

$R^{N9}R^{N10}N$-C(O)-, де $R^{N9}$ та $R^{N10}$ незалежно означають водень або ($C_{1-4}$)алкіл;

Кільце$^C$-O-C(O)-, де кільце$^C$ являє собою ($C_{3-6}$)циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню, та де кільце$^C$ необов'язково заміщене одним $R^C$, де $R^C$ означає ($C_{1-4}$)алкіл або ($C_{1-4}$)фторалкіл; або

Кільце$^D$, де кільце$^D$ являє собою 5-6-членний гетероарил, який містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N або S (особливо, 5-членний гетероарил, який містить один або два атоми азоту та необов'язково один додатковий гетероатом, незалежно вибраний з азоту, кисню або сірки), та де кільце$^D$ не заміщене або монозаміщене за допомогою $R^D$, де $R^D$ означає ($C_{1-4}$)алкіл або ($C_{1-4}$)фторалкіл.

24) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21), де $R^5$ являє собою

водень;

($C_{1-4}$)алкіл (особливо, метил);

($C_{1-4}$)алкіл, який монозаміщений за допомогою ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси, етокси) або ціано;

($C_{2-4}$)алкіл, який монозаміщений за допомогою гідрокси;

($C_{2-4}$)фторалкіл (особливо, 2,2-дифторпропіл);

($C_{2-5}$)алкеніл;

($C_{1-4}$)алкокси-C(O)-($C_{1-4}$)алкілен-;

($C_{3-6}$)циклоалкіл-($C_{0-4}$)алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору та метилу; [особливо, такий ($C_{3-6}$)циклоалкіл-($C_{0-4}$)алкілен- являє собою циклопропіл];

кільце$^{B1}$-$X^{B1}$-; де $X^{B1}$ означає прямий зв'язок або метилен; та де кільце$^{B1}$ являє собою 4-6-членний насичений гетероцикліл, який містить один кільцевий гетератом, який являє собою O (особливо, оксетаніл), де зазначене кільце$^{B1}$ приєднане до $X^{B1}$ через кільцевий атом вуглецю; де зазначене кільце$^{B1}$ необов'язково заміщене одним замісником, вибраним з гідрокси, фтору або ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу);

кільце$^{B2}$-$X^{B2}$-; де $X^{B2}$ означає прямий зв'язок або метилен; та де кільце$^{B2}$ являє собою 4-6-членний насичений гетероцикліл, який містить один кільцевий гетератом, який являє собою $NR^B$ (особливо, азетидиніл або піролідиніл), де зазначене кільце$^B$ приєднане до $X^{B2}$ через кільцевий атом вуглецю; де зазначене кільце$^{B2}$ необов'язково заміщене одним оксо-замісником або двома фтор-замісниками; та де

$R^B$ незалежно являє собою

водень;

($C_{2-4}$)фторалкіл;

($C_{1-4}$)алкокси-C(O)-;

Кільце$^C$-O-C(O)-, де кільце$^C$ являє собою ($C_{3-6}$)циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню, та де кільце$^C$ необов'язково заміщене одним метилом; або

Кільце$^D$, де кільце$^D$ являє собою 5-6-членний гетероарил, який містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N або S (особливо, оксадіазоліл), та де кільце$^D$ не заміщене або монозаміщене за допомогою $R^D$, де $R^D$ означає ($C_{1-4}$)алкіл або ($C_{1-4}$)фторалкіл.

[$R^5$ особливо, являє собою ($C_{1-4}$)алкіл (особливо, метил); ($C_{2-4}$)фторалкіл (особливо, 2,2-дифторпропіл); або ($C_{3-6}$)циклоалкіл-($C_{0-4}$)алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору та метилу; [особливо, циклопропіл]. Прикладами таких замісників $R^5$ є, особливо, метил, циклопропіл та 2,2-дифторпропіл].

25) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21), де $R^5$ являє собою

($C_{1-4}$)алкіл (особливо, метил);

($C_{1-4}$)алкіл, який монозаміщений за допомогою ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси, етокси) або ціано;

($C_{2-4}$)алкіл, який монозаміщений за допомогою гідрокси або $R^{N1}R^{N2}N$-, де

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ разом з атомом азоту утворюють 4-6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один додатковий кільцевий гетероатом, вибраний з O та N; де зазначене кільце необов'язково монозаміщене за допомогою ($C_{1-4}$)алкілу або ($C_{1-4}$)алкокси;

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ незалежно вибирають з водню, ($C_{1-4}$)алкілу, ($C_{3-6}$)циклоалкіл-($C_{0-4}$)алкілену- або ($C_{1-4}$)алкокси-($C_{2-4}$)алкілену;

$R^{N1}$ являє собою ($C_{1-4}$)алкіл-C(O)-; та $R^{N2}$ являє собою водень або ($C_{1-4}$)алкіл; або

$R^{N1}$ являє собою фенілсульфоніл-, де феніл необов'язково заміщений одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з ($C_{1-4}$)алкілу, ($C_{1-4}$)алкокси, галогену, ціано або нітро; та $R^{N2}$ являє собою водень або ($C_{1-4}$)алкіл;

($C_{3-4}$)алкіл, який є дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з гідрокси, ($C_{1-4}$)алкокси або $R^{N11}R^{N12}N$-, де $R^{N11}$ та $R^{N12}$ незалежно вибирають з водню або ($C_{1-4}$)алкілу; або

($C_{3-6}$)циклоалкіл-($C_{0-4}$)алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, та метилу [особливо, такий ($C_{3-6}$)циклоалкіл-($C_{0-4}$)алкілен- являє собою циклопропіл].

[Прикладами таких замісників є метил, етил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил, ціанометил, 1-ціаноетил, 2-ціанопропіл, 1-ціано-1-метилетил, метоксиметил, етоксиметил, 2-гідроксиетил, 2-гідроксипропіл, 3-гідрокси-2-метилпропіл, 2-гідрокси-1,1-диметилетил, 2-гідрокси-2-метилпропіл, 2-(3-метоксиазетидин-1-іл)-етил, 2-піролідин-1-ілетил-, 2-піперидин-1-ілетил-, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-етил-, 2-морфолін-4-ілетил, 2-аміноетил, 2-амінопропіл, 2-аміно-1-метилетил, 2-метиламіноетил, 3-аміно-2-метилпропіл, 2-аміно-1,1-диметилетил, 2-аміно-2-метилпропіл, 2-циклопропіламіноетил, циклопропілметиламіноетил, 2-(ізопропілметиламіно)етил, 2-[(метоксиетил)-метиламіно]-етил, $CH_3C(O)NH$-$CH_2CH_2$-, 2-(4-хлорфенілсульфоніламіно)-2-метилпроп-1-іл, 2-(2-нітрофенілсульфоніламіно)-2-метилпроп-1-іл, 2,3-дигідроксипропіл, 2-диметиламіно-3-гідроксипропіл, 2-гідрокси-3-метоксипропіл, 3-метокси-2-гідроксипропіл та, крім того, циклопропіл. Кращими є метил, етил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил, ціанометил, 1-ціаноетил, 2-ціанопропіл, метоксиметил, етоксиметил, 2-гідроксиетил, 2-гідроксипропіл, 3-гідрокси-2-метилпропіл, 2-гідрокси-1,1-диметилетил, 2-гідрокси-2-метилпропіл, 2,3-дигідроксипропіл, 3-метокси-2-гідроксипропіл, 3-метокси-2-гідроксипропіл, 2-(3-метоксиазетидин-1-іл)-етил, 2-піролідин-1-ілетил-, 2-піперидин-1-ілетил-, 2-морфолін-4-ілетил,

2-циклопропілметиламіноетил, 2-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-етил, 2-(4-хлорфенілсульфоніламіно)-2-метилпроп-1-іл та, крім того, циклопропіл].

26) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21), де $R^5$ являє собою $(C_{2-4})$фторалкіл (особливо, 2,2-дифторетил, 2,2-дифторпропіл, 2,2-дифтор-1-метилетил, 2-фторпропіл, 2-фтор-2-метилпропіл; зокрема, 2,2-дифторпропіл).

27) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21), де $R^5$ являє собою $(C_{2-5})$алкініл (особливо, 1,1-диметилпроп-2-ініл).

28) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21), де $R^5$ являє собою $(C_{2-4})$алкеніл (особливо, ізопропеніл, 2-метилпропеніл або 2-метилаліл).

29) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21), де $R^5$ являє собою $R^{N3}R^{N4}N$-C(O)-$(C_{0-4})$алкілен-, де $R^{N3}$ та $R^{N4}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл (особливо, $(CH_3)_2N$-C(O)-, (ізобутил)(метил)N-C(O)-, $H_2N$-C(O)$CH_2$-, $H_2N$-C(O)-$CH(CH_3)$-, $(CH_3)_2N$-C(O)-$CH_2$- або $H_2N$-C(O)-$C(CH_3)_2$-).

30) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21), де $R^5$ являє собою $(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{0-4})$алкілен-; $(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен монозаміщений за допомогою $R^{N5}R^{N6}N$-, де $R^{N5}$ та $R^{N6}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл (особливо, $(CH_3)_2CH$-O-C(O)-, $(CH_3)_2CHCH_2$-O-C(O)-, $CH_3O$-C(O)-$CH_2$-, $H_3CO$-C(O)-$C(CH_3)_2$-, $H_3CO$-C(O)-$CH(CH_3)CH_2$- та $CH_3O$-C(O)-CH[$N(CH_3)_2$]-$CH_2$-).

31) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21), де $R^5$ являє собою $(C_{1-4})$алкокси-C(O)-NH-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен необов'язково заміщений одним - трьома атомами галогену (особливо, атомами фтору). [Прикладами такого замісника є 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-етил та 2,2,2-трифтор-(1-(трет-бутилоксикарбоніламіно)-1-(метил)-етан-1-іл).

32) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21), де $R^5$ являє собою $(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, $(C_{1-4})$алкілу, нітро або $(C_{1-4})$алкокси-C(O)-NH- (особливо, фтору, метилу) [прикладами $(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілену- є, особливо, циклопропіл, циклопропілметил, 1-фторциклопропілметил, 1-метилциклопропілметил, 2,2-дифторциклопропілметил; зокрема, циклопропіл].

33) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21), де $R^5$ являє собою

кільце$^B$-$X^B$-; де $X^B$ означає прямий зв'язок або $(C_{1-4})$алкілен- (особливо, метилен); та де кільце$^B$ являє собою 4-6-членний насичений гетероцикліл, який містить один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та $NR^B$, де зазначене кільце$^B$ приєднане до $X^B$ через кільцевий атом вуглецю (особливо, оксетан-3-іл, азетидин-2-іл, азетидин-3-іл, піролідин-2-іл, піролідин-3-іл, піперидин-4-іл);

де зазначене кільце$^B$ необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними з оксо, гідрокси, фтору, $(C_{1-4})$алкілу (особливо, метилу, етилу) або $(C_{1-4})$алкокси (особливо, метокси); (таким чином, що кільце$^B$ являє собою, особливо, оксетан-3-іл, 3-фтороксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл, 3-метоксиоксетан-3-іл, 3-гідроксиоксетан-3-іл, азетидин-2-іл, азетидин-3-іл, 2-оксоазетидин-3-іл, піролідин-2-іл, піролідин-3-іл, 2-оксопіролідин-3-іл, 4,4-дифторпіролідин-2-іл, піперидин-4-іл); та де

$R^B$ незалежно являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл (особливо, метил, етил, ізопропіл, ізобутил);

$(C_{2-4})$фторалкіл (особливо, 2-фторетил, 2,2-дифторетил);

$(C_{1-4})$алкіл-C(O)- (особливо, метилкарбоніл-, ізопропілкарбоніл-);

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)- (особливо, метоксикарбоніл-, етоксикарбоніл-, ізопропоксикарбоніл-, ізобутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл);

$(C_{1-4})$алкіл-$SO_2$- (особливо, метилсульфоніл);

$R^{N7}R^{N8}N$-$SO_2$-, де $R^{N7}$ та $R^{N8}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл (особливо, метил);

$R^{N9}R^{N10}N$-C(O)-, де $R^{N9}$ та $R^{N10}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл (особливо, метил);

Кільце$^C$-O-C(O)-, де кільце$^C$ являє собою $(C_{3-6})$циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню (особливо, оксетан-3-іл), та де кільце$^C$ необов'язково заміщене одним $R^C$, де $R^C$ означає $(C_{1-4})$алкіл або $(C_{1-4})$фторалкіл (особливо, метил або трифторметил); або

Кільце$^D$, де кільце$^D$ являє собою 5-6-членний гетероарил, який містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N або S (особливо, [1,3,4]оксадіазол-2-іл), та де кільце$^D$ не заміщене або монозаміщене за допомогою $R^D$, де $R^D$ означає ($C_{1-4}$)алкіл або ($C_{1-4}$)фторалкіл (особливо, метил, ізопропіл або трифторметил).

[Прикладами таких груп кільце$^B$-$X^B$- у відповідності з варіантом здійснення 33) є 3-гідроксиоксетан-3-іл, 3-фтороксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл, 2-оксоазетидин-3-іл, 1-етилазетидин-3-іл, 1-(2-фторетил)-азетидин-3-іл, 1-(2,2-дифторетил)азетидин-3-іл, 1-ізопропілазетидин-3-іл, 1-метилкарбонілазетидин-3-іл, 1-метиламінокарбонілазетидин-3-іл, 1-ізобутилазетидин-3-іл, 1-метилсульфонілазетидин-3-іл, метоксикарбонілазетидин-3-іл, 1-диметиламінокарбонілазетидин-3-іл, 1-етоксикарбонілазетидин-3-іл, 1-ізопропоксикарбонілазетидин-3-іл, 1-ізобутоксикарбонілазетидин-3-іл, 1-ізопропілкарбонілазетидин-3-іл, 1-трет-бутоксикарбонілазетидин-3-іл, 1-диметиламіносульфонілазетидин-3-іл, 1-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-азетидин-3-іл, 1-(5-ізопропіл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-азетидин-3-іл, 1-(5-трифторметил-[1,3,4]-оксадіазол-2-іл)-азетидин-3-іл, 1-(оксетан-3-ілоксикарбоніл)-азетидин-3-іл, 1-(3-метилоксетан-3-оксикарбоніл)-азетидин-3-іл, 1-(3-трифторметилоксетан-3-ілоксикарбоніл)-азетидин-3-іл, азетидин-2-ілметил-, 1-метилкарбонілазетидин-2-ілметил, 1-метоксикарбонілазетидин-2-ілметил, 1-етоксикарбонілазетидин-3-ілметил, 1-ізопропоксикарбонілазетидин-3-ілметил-, 1-трет-бутоксикарбонілазетидин-2-ілметил, 1-метил-2-оксопіролідин-3-іл, 1-метилкарбонілпіролідин-3-іл, 1-ізопропіл-2-оксопіролідин-3-іл, 1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3-іл, піролідин-2-ілметил-, 4,4-дифторпіролідин-2-ілметил-, 1-метилкарбонілпіролідин-2-ілметил-, 1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-ілметил- та 1-трет-бутоксикарбоніл-4,4-дифторпіролідин-2-ілметил-. Кращими прикладами є 1-(2,2-дифторетил)азетидин-3-іл, 4,4-дифторазетидин-2-ілметил, 1-метоксикарбонілазетидин-2-ілметил, 1-ізобутоксикарбонілазетидин-3-іл, 1-трет-бутоксикарбонілазетидин-3-іл, 1-ізопропоксикарбонілазетидин-2-ілметил, 1-трет-бутоксикарбонілазетидин-2-ілметил, 1-трет-бутоксикарбоніл-4,4-дифторазетидин-2-ілметил, 1-ізопропоксикарбонілазетидин-3-іл, 1-етоксикарбонілазетидин-2-ілметил, 1-етоксикарбонілазетидин-3-іл, 2-оксоазетидин-3-іл, оксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-ілметил, 3-гідроксиоксетан-3-ілметил, 3-фтороксетан-3-ілметил, 3-трифторметилоксетан-3-ілметил, 1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3-іл, 4,4-дифторпіролідин-2-ілметил, 1-(5-трифторметил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-азетидин-3-іл, 1-(5-ізопропіл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-азетидин-3-іл, 1-(3-трифторметил-оксетан-3-ілоксикарбоніл)-азетидин-3-іл, 1-(3-метилоксетан-3-оксикарбоніл)-азетидин-3-іл та 1-(оксетан-3-ілоксикарбоніл)-азетидин-3-іл.]

34) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21), де $R^5$ являє собою водень.

35) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 21), де $R^5$ являє собою ($C_{1-4}$)алкіл (зокрема, метил).

36) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 35), де $R^6$ являє собою водень; ($C_{1-4}$)алкіл; або ($C_{1-4}$)фторалкіл (особливо, $R^6$ являє собою водень або метил).

37) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 36), де $R^7$ являє собою водень, ($C_{1-4}$)алкіл (особливо, метил) або $(CH_3)_3Si$-$CH_2CH_2OCH_2$-.

38) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 37), де $R^8$ являє собою

водень;

($C_{1-4}$)алкіл (особливо, метил);

($C_{2-4}$)фторалкіл (особливо, 2-фтор-2-метилпропіл, 2,2-дифторпропіл);

($C_{3-6}$)циклоалкіл або ($C_{3-6}$)циклоалкілметил-, де циклоалкіл не заміщений або монозаміщений метилом (особливо, циклопропіл, циклопропілметил, 1-метилциклопропілметил-);

($C_{1-4}$)алкокси-C(O)-метилен- (особливо, метоксикарбонілметил-); або

$CH_3)_3Si$-$CH_2CH_2OCH_2$-.

39) Таким чином, винахід, особливо, відноситься до сполук формули (I) відповідно до визначення, приведеного у варіанті здійснення 1), та до таких сполук, які додатково обмежені характерними ознаками будь-якого з варіантів здійснення 2) - 38), з урахуванням їх відповідних залежностей; до їх фармацевтично прийнятних солей; та до застосування таких сполук як лікарських засобів, особливо, для застосування для попередження/профілактики або лікування захворювань та розладів, пов'язаних з патогенетичними подіями, асоційованими з підвищеними рівнями C5a та/або активацією C5aR.

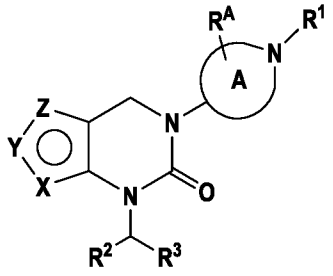
Для уникнення яких-небудь сумнівів слід відмітити, особливо, що наступні варіанти здійснення, які відносяться до сполук формули (I), таким чином можливі та маються на увазі та даним конкретно розкриваються у індивідуалізованій формі:

1, 2+1, 4+1, 4+2+1, 5+1, 5+2+1, 9+1, 9+2+1, 9+4+1, 9+4+2+1, 9+5+1, 9+5+2+1, 13+1, 13+2+1, 13+4+1, 13+4+2+1, 13+5+1, 13+5+2+1, 14+1, 14+2+1, 14+4+1, 14+4+2+1, 14+5+1, 14+5+2+1, 15+1, 15+2+1, 15+4+1, 15+4+2+1, 15+5+1, 15+5+2+1, 16+1, 16+2+1, 16+4+1, 16+4+2+1, 16+5+1, 16+5+2+1, 16+9+1, 16+9+2+1, 16+9+4+1, 16+9+4+2+1, 16+9+5+1, 16+9+5+2+1, 16+13+1, 16+13+2+1, 16+13+4+1, 16+13+4+2+1, 16+13+5+1, 16+13+5+2+1, 16+14+1, 16+14+2+1, 16+14+4+1, 16+14+4+2+1, 16+14+5+1, 16+14+5+2+1, 16+15+1, 16+15+2+1, 16+15+4+1, 16+15+4+2+1, 16+15+5+1, 16+15+5+2+1, 18+1, 18+2+1, 18+4+1, 18+4+2+1, 18+5+1, 18+5+2+1, 18+9+1, 18+9+2+1, 18+9+4+1, 18+9+4+2+1, 18+9+5+1, 18+9+5+2+1, 18+13+1, 18+13+2+1, 18+13+4+1, 18+13+4+2+1, 18+13+5+1, 18+13+5+2+1, 18+14+1, 18+14+2+1, 18+14+4+1, 18+14+4+2+1, 18+14+5+1, 18+14+5+2+1, 18+15+1, 18+15+2+1, 18+15+4+1, 18+15+4+2+1, 18+15+5+1, 18+15+5+2+1, 19+1, 19+2+1, 19+4+1, 19+4+2+1, 19+5+1, 19+5+2+1, 19+9+1, 19+9+2+1, 19+9+4+1, 19+9+4+2+1, 19+9+5+1, 19+9+5+2+1, 19+13+1, 19+13+2+1, 19+13+4+1, 19+13+4+2+1, 19+13+5+1, 19+13+5+2+1, 19+14+1, 19+14+2+1, 19+14+4+1, 19+14+4+2+1, 19+14+5+1, 19+14+5+2+1, 19+15+1, 19+15+2+1, 19+15+4+1, 19+15+4+2+1, 19+15+5+1, 19+15+5+2+1, 23+1, 23+2+1, 23+4+1, 23+4+2+1, 23+5+1, 23+5+2+1, 23+9+1, 23+9+2+1, 23+9+4+1, 23+9+4+2+1, 23+9+5+1, 23+9+5+2+1, 23+13+1, 23+13+2+1, 23+13+4+1, 23+13+4+2+1, 23+13+5+1, 23+13+5+2+1, 23+14+1, 23+14+2+1, 23+14+4+1, 23+14+4+2+1, 23+14+5+1, 23+14+5+2+1, 23+15+1, 23+15+2+1, 23+15+4+1, 23+15+4+2+1, 23+15+5+1, 23+15+5+2+1, 23+16+1, 23+16+2+1, 23+16+4+1, 23+16+4+2+1, 23+16+5+1, 23+16+5+2+1, 23+16+9+1, 23+16+9+2+1, 23+16+9+4+1, 23+16+9+4+2+1, 23+16+9+5+1, 23+16+9+5+2+1, 23+16+13+1, 23+16+13+2+1, 23+16+13+4+1, 23+16+13+4+2+1, 23+16+13+5+1, 23+16+13+5+2+1, 23+16+14+1, 23+16+14+2+1, 23+16+14+4+1, 23+16+14+4+2+1, 23+16+14+5+1, 23+16+14+5+2+1, 23+16+15+1, 23+16+15+2+1, 23+16+15+4+1, 23+16+15+4+2+1, 23+16+15+5+1, 23+16+15+5+2+1, 23+18+1, 23+18+2+1, 23+18+4+1, 23+18+4+2+1, 23+18+5+1, 23+18+5+2+1, 23+18+9+1, 23+18+9+2+1, 23+18+9+4+1, 23+18+9+4+2+1, 23+18+9+5+1, 23+18+9+5+2+1, 23+18+13+1, 23+18+13+2+1, 23+18+13+4+1, 23+18+13+4+2+1, 23+18+13+5+1, 23+18+13+5+2+1, 23+18+14+1, 23+18+14+2+1, 23+18+14+4+1, 23+18+14+4+2+1, 23+18+14+5+1, 23+18+14+5+2+1, 23+18+15+1, 23+18+15+2+1, 23+18+15+4+1, 23+18+15+4+2+1, 23+18+15+5+1, 23+18+15+5+2+1, 23+19+1, 23+19+2+1, 23+19+4+1, 23+19+4+2+1, 23+19+5+1, 23+19+5+2+1, 23+19+9+1, 23+19+9+2+1, 23+19+9+4+1, 23+19+9+4+2+1, 23+19+9+5+1, 23+19+9+5+2+1, 23+19+13+1, 23+19+13+2+1, 23+19+13+4+1, 23+19+13+4+2+1, 23+19+13+5+1, 23+19+13+5+2+1, 23+19+14+1, 23+19+14+2+1, 23+19+14+4+1, 23+19+14+4+2+1, 23+19+14+5+1, 23+19+14+5+2+1, 23+19+15+1, 23+19+15+2+1, 23+19+15+4+1, 23+19+15+4+2+1, 23+19+15+5+1, 23+19+15+5+2+1, 24+1, 24+2+1, 24+4+1, 24+4+2+1, 24+5+1, 24+5+2+1, 24+9+1, 24+9+2+1, 24+9+4+1, 24+9+4+2+1, 24+9+5+1, 24+9+5+2+1, 24+13+1, 24+13+2+1, 24+13+4+1, 24+13+4+2+1, 24+13+5+1, 24+13+5+2+1, 24+14+1, 24+14+2+1, 24+14+4+1, 24+14+4+2+1, 24+14+5+1, 24+14+5+2+1, 24+15+1, 24+15+2+1, 24+15+4+1, 24+15+4+2+1, 24+15+5+1, 24+15+5+2+1, 24+16+1, 24+16+2+1, 24+16+4+1, 24+16+4+2+1, 24+16+5+1, 24+16+5+2+1, 24+16+9+1, 24+16+9+2+1, 24+16+9+4+1, 24+16+9+4+2+1, 24+16+9+5+1, 24+16+9+5+2+1, 24+16+13+1, 24+16+13+2+1, 24+16+13+4+1, 24+16+13+4+2+1, 24+16+13+5+1, 24+16+13+5+2+1, 24+16+14+1, 24+16+14+2+1, 24+16+14+4+1, 24+16+14+4+2+1, 24+16+14+5+1, 24+16+14+5+2+1, 24+16+15+1, 24+16+15+2+1, 24+16+15+4+1, 24+16+15+4+2+1, 24+16+15+5+1, 24+16+15+5+2+1, 24+18+1, 24+18+2+1, 24+18+4+1, 24+18+4+2+1, 24+18+5+1, 24+18+5+2+1, 24+18+9+1, 24+18+9+2+1, 24+18+9+4+1, 24+18+9+4+2+1, 24+18+9+5+1, 24+18+9+5+2+1, 24+18+13+1, 24+18+13+2+1, 24+18+13+4+1, 24+18+13+4+2+1, 24+18+13+5+1, 24+18+13+5+2+1, 24+18+14+1, 24+18+14+2+1, 24+18+14+4+1, 24+18+14+4+2+1, 24+18+14+5+1, 24+18+14+5+2+1, 24+18+15+1, 24+18+15+2+1, 24+18+15+4+1, 24+18+15+4+2+1, 24+18+15+5+1, 24+18+15+5+2+1, 24+19+1, 24+19+2+1, 24+19+4+1, 24+19+4+2+1, 24+19+5+1, 24+19+5+2+1, 24+19+9+1, 24+19+9+2+1, 24+19+9+4+1, 24+19+9+4+2+1, 24+19+9+5+1, 24+19+9+5+2+1, 24+19+13+1, 24+19+13+2+1, 24+19+13+4+1, 24+19+13+4+2+1, 24+19+13+5+1, 24+19+13+5+2+1, 24+19+14+1, 24+19+14+2+1, 24+19+14+4+1, 24+19+14+4+2+1, 24+19+14+5+1, 24+19+14+5+2+1, 24+19+15+1, 24+19+15+2+1, 24+19+15+4+1, 24+19+15+4+2+1, 24+19+15+5+1, 24+19+15+5+2+1, 26+1, 26+2+1, 26+4+1, 26+4+2+1, 26+5+1, 26+5+2+1, 26+9+1, 26+9+2+1, 26+9+4+1, 26+9+4+2+1, 26+9+5+1, 26+9+5+2+1, 26+13+1, 26+13+2+1, 26+13+4+1, 26+13+4+2+1, 26+13+5+1, 26+13+5+2+1, 26+14+1, 26+14+2+1, 26+14+4+1, 26+14+4+2+1, 26+14+5+1, 26+14+5+2+1, 26+15+1, 26+15+2+1, 26+15+4+1, 26+15+4+2+1, 26+15+5+1, 26+15+5+2+1, 26+16+1, 26+16+2+1, 26+16+4+1, 26+16+4+2+1, 26+16+5+1, 26+16+5+2+1, 26+16+9+1, 26+16+9+2+1, 26+16+9+4+1, 26+16+9+4+2+1, 26+16+9+5+1, 26+16+9+5+2+1, 26+16+13+1, 26+16+13+2+1, 26+16+13+4+1,

26+16+13+4+2+1, 26+16+13+5+1, 26+16+13+5+2+1, 26+16+14+1, 26+16+14+2+1, 26+16+14+4+1, 26+16+14+4+2+1, 26+16+14+5+1, 26+16+14+5+2+1, 26+16+15+1, 26+16+15+2+1, 26+16+15+4+1, 26+16+15+4+2+1, 26+16+15+5+1, 26+16+15+5+2+1, 26+18+1, 26+18+2+1, 26+18+4+1, 26+18+4+2+1, 26+18+5+1, 26+18+5+2+1, 26+18+9+1, 26+18+9+2+1, 26+18+9+4+1, 26+18+9+4+2+1, 26+18+9+5+1, 26+18+9+5+2+1, 26+18+13+1, 26+18+13+2+1, 26+18+13+4+1, 26+18+13+4+2+1, 26+18+13+5+1, 26+18+13+5+2+1, 26+18+14+1, 26+18+14+2+1, 26+18+14+4+1, 26+18+14+4+2+1, 26+18+14+5+1, 26+18+14+5+2+1, 26+18+15+1, 26+18+15+2+1, 26+18+15+4+1, 26+18+15+4+2+1, 26+18+15+5+1, 26+18+15+5+2+1, 26+19+1, 26+19+2+1, 26+19+4+1, 26+19+4+2+1, 26+19+5+1, 26+19+5+2+1, 26+19+9+1, 26+19+9+2+1, 26+19+9+4+1, 26+19+9+4+2+1, 26+19+9+5+1, 26+19+9+5+2+1, 26+19+13+1, 26+19+13+2+1, 26+19+13+4+1, 26+19+13+4+2+1, 26+19+13+5+1, 26+19+13+5+2+1, 26+19+14+1, 26+19+14+2+1, 26+19+14+4+1, 26+19+14+4+2+1, 26+19+14+5+1, 26+19+14+5+2+1, 26+19+15+1, 26+19+15+2+1, 26+19+15+4+1, 26+19+15+4+2+1, 26+19+15+5+1, 26+19+15+5+2+1.

У приведеному вище переліку числа відносяться до варіантів здійснення у відповідності з їх нумерацією, передбаченою вище, у той час як "+" вказує залежність від іншого варіанту здійснення. Різні індивідуалізовані варіанти здійснення розділені комами. Іншими словами, "26+18+14+1", наприклад, відноситься до варіанту здійснення 26), залежного від варіанту здійснення 18), залежного від варіанту здійснення 14), залежного від варіанту здійснення 1), тобто варіант здійснення "26+18+14+1" відповідає сполукам формули (I) у відповідності з варіантом здійснення 1), додатково обмеженим всіма ознаками варіантів здійснення 14), 18) та 26).

40) Другий аспект винаходу відноситься до сполук формули (I) у відповідності з варіантом здійснення 1), які також є сполуками формули (II)




Формула (II),

де

Y являє собою $NR^5$; та X та Z незалежно являють собою N або CH (а саме, Y являє собою $NR^5$; один з X та Z являє собою N, та інший з X та Z являє собою N або CH);

Y являє собою $CR^6$; один з X та Z являє собою $NR^7$, O або S, та інший з X та Z являє собою N; або

Y являє собою N; один з X та Z являє собою $NR^8$, та інший з X та Z являє собою N або CH;

кільце A являє собою насичене 4-7-членне моноциклічне карбоциклічне кільце, яке містить кільцевий атом азоту, до якого приєднаний $R^1$, де зазначене кільце A необов'язково монозаміщене за допомогою $R^A$; де $R^A$ являє собою $(C_{1-4})$алкіл (особливо, метил) [переважно кільце A заміщене за допомогою $R^1$ та не несе додаткового замісника (тобто $R^A$ відсутній)];

$R^1$ являє собою феніл; 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил, де зазначений феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з $(C_{1-4})$алкілу; $(C_{1-4})$алкокси; $(C_{1-3})$фторалкілу; $(C_{1-3})$фторалкокси; галогену; ціано; або $(C_{3-6})$циклоалкілу;

$R^2$ являє собою феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил; де зазначений феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил незалежно є моно- або ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з

$(C_{1-4})$алкілу;

$(C_{1-4})$алкокси;

$(C_{1-3})$фторалкілу;

$(C_{1-3})$фторалкокси;

галогену;

$(C_{3-6})$циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ являє собою прямий зв'язок, -O- або -$(C_{1-3})$алкілен-O-, та де $(C_{3-6})$циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; або

$R^{21a}R^{21b}N$-, де $R^{21a}$ та $R^{21b}$ незалежно являють собою водень або $(C_{1-4})$алкіл;

$R^3$ являє собою водень або $(C_{1-3})$алкіл (особливо, водень);

$R^5$ являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{1-4})$алкіл, який монозаміщений за допомогою гідрокси, $(C_{1-4})$алкокси, ціано або $R^{N1}R^{N2}N$-, де $R^{N1}$ та $R^{N2}$ разом з атомом азоту утворюють 4-6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один додатковий кільцевий гетероатом, вибраний з O та N; де зазначене кільце необов'язково монозаміщене за допомогою $(C_{1-4})$алкілу або $(C_{1-4})$алкокси;

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ незалежно вибирають з водню, $(C_{1-4})$алкілу, $(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілену- або $(C_{1-4})$алкокси-$(C_{2-4})$алкілену;

$R^{N1}$ являє собою $(C_{1-4})$алкіл-C(O)-; та $R^{N2}$ являє собою водень або $(C_{1-4})$алкіл; або

$R^{N1}$ являє собою фенілсульфоніл-, де феніл необов'язково заміщений одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з $(C_{1-4})$алкілу, $(C_{1-4})$алкокси, галогену, ціано або нітро; та $R^{N2}$ являє собою водень або $(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{2-4})$алкіл, який є ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з гідрокси, $(C_{1-4})$алкокси або $R^{N1}R^{N2}N$-, де

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ разом з атомом азоту утворюють 4-6-членне насичене кільце; або

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ незалежно вибирають з водню або $(C_{1-4})$алкілу;

$(C_{2-4})$фторалкіл;

$(CH_3)_3Si$-$(CH_2)_2$-O-$(C_{1-4})$алкілен-;

$(C_{2-5})$алкініл;

$(C_{2-5})$алкеніл;

$R^{N3}R^{N4}N$-C(O)-$(C_{0-4})$алкілен-, де $R^{N3}$ та $R^{N4}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{0-4})$алкілен-;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен монозаміщений за допомогою $R^{N5}R^{N6}N$-, де $R^{N5}$ та $R^{N6}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен заміщений одним - трьома атомами галогену;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-NH-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен- необов'язково заміщений одним - трьома атомами галогену;

$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, $(C_{1-4})$алкілу, нітро або $(C_{1-4})$алкокси-C(O)-NH-; або

кільце$^B$-$X^B$-; де $X^B$ означає прямий зв'язок або $(C_{1-4})$алкілен-; та де кільце$^B$ являє собою 4-6-членний насичений гетероцикліл, який містить один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та $NR^B$, де зазначене кільце$^B$ приєднане до $X^B$ через кільцевий атом вуглецю;

де зазначене кільце$^B$ необов'язково заміщене одним або двома замісниками, незалежно вибраними з оксо, гідрокси, фтору, $(C_{1-4})$алкілу або $(C_{1-4})$алкокси; та де

$R^B$ незалежно являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{2-4})$фторалкіл;

$(C_{1-4})$алкіл-C(O)-;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-;

$(C_{1-4})$алкіл-$SO_2$-;

$R^{N7}R^{N8}N$-$SO_2$-, де $R^{N7}$ та $R^{N8}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;

$R^{N9}R^{N10}N$-C(O)-, де $R^{N9}$ та $R^{N10}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;

Кільце$^C$-O-C(O)-, де кільце$^C$ являє собою $(C_{3-6})$циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню, та де кільце$^C$ необов'язково заміщене одним $R^C$, де $R^C$ означає $(C_{1-4})$алкіл або $(C_{1-4})$фторалкіл; або

Кільце$^D$, де кільце$^D$ являє собою 5-6-членний гетероарил, який містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N або S, та де кільце$^D$ не заміщене або монозаміщене за допомогою $R^D$, де $R^D$ означає $(C_{1-4})$алкіл або $(C_{1-4})$фторалкіл;

$R^6$ являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{1-4})$фторалкіл; або

$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену або $(C_{1-4})$алкілу;

$R^7$ являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл; або

$(CH_3)_3Si$-$(CH_2)_2$-O-$(C_{1-4})$алкілен-; та

$R^8$ являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{2-4})$фторалкіл;

$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену або $(C_{1-4})$алкілу;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{1-4})$алкілен-; або

$(CH_3)_3Si$-$(CH_2)_2$-O-$(C_{1-4})$алкілен-;

де характерні ознаки, розкриті у варіантах здійснення 2) - 38), особливо ті, які спеціально перераховані у варіанті здійснення 39), призначені для застосування з урахуванням відповідних змін також до сполук формули (II) у відповідності з варіантом здійснення 40).

41) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формули (II) у відповідності з варіантом здійснення 40), де

Y являє собою $NR^5$; та X та Z незалежно являють собою N або CH (а саме, Y являє собою $NR^5$; один з X та Z являє собою N, та інший з X та Z являє собою N або CH);

кільце A являє собою незаміщене насичене 4-7-членне моноциклічне карбоциклічне кільце, яке містить кільцевий атом азоту, до якого приєднаний $R^1$ [для уникнення сумнівів слід відмітити, що зазначене кільце A заміщене за допомогою $R^1$ та не несе додаткового замісника (тобто $R^A$ відсутній)] [а саме, кільце A являє собою піролідин-1,3-діїл або піперидин-1,4-діїл; особливо, піперидин-1,4-діїл];

$R^1$ являє собою феніл або 6-членний гетероарил, де зазначений феніл або 6-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з $(C_{1-4})$алкілу; $(C_{1-4})$алкокси; $(C_{1-3})$фторалкілу; $(C_{1-3})$фторалкокси; галогену; ціано; або $(C_{3-6})$циклоалкілу; [а саме, $R^1$ являє собою феніл або піридиніл, де феніл або піридиніл незалежно є моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з $(C_{1-4})$алкілу (особливо, метилу); $(C_{1-4})$алкокси (особливо, метокси); $(C_{1-3})$фторалкілу (особливо, трифторметилу або дифторметилу); $(C_{1-3})$фторалкокси (особливо, трифторметокси); галогену (особливо, фтору або хлору); ціано; або $(C_{3-6})$циклоалкілу (особливо, циклопропілу)];

$R^2$ являє собою феніл або піридиніл; де зазначений феніл або піридиніл незалежно є моно- або ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з

$(C_{1-4})$алкілу;

$(C_{1-4})$алкокси;

$(C_{1-3})$фторалкілу;

$(C_{1-3})$фторалкокси;

галогену; або

$(C_{3-6})$циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ являє собою прямий зв'язок, -O- або -$(C_{1-3})$алкілен-O-, та де $(C_{3-6})$циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню;

[а саме, $R^2$ являє собою феніл або піридиніл, де зазначений феніл або піридиніл незалежно є моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з $(C_{1-4})$алкілу; $(C_{1-4})$алкокси; $(C_{1-3})$фторалкілу (особливо, трифторгметилу); $(C_{1-3})$фторалкокси; галогену; $(C_{3-6})$циклоалкілу; $(C_{3-6})$циклоалкіл-O-; та $(C_{3-6})$циклоалкіл-$CH_2$-O-; зокрема, $R^2$ являє собою феніл, який монозаміщений трифторметилом];

$R^3$ являє собою водень;

$R^5$ являє собою

водень;

$(C_{1-4})$алкіл;

$(C_{1-4})$алкіл, який монозаміщений за допомогою гідрокси, $(C_{1-4})$алкокси, ціано;

$(C_{2-4})$фторалкіл;

$(CH_3)_3Si$-$(CH_2)_2$-O-$(C_{1-4})$алкілен-;

$(C_{2-5})$алкеніл;

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{0-4})$алкілен-;

$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, $(C_{1-4})$алкілу, нітро або $(C_{1-4})$алкокси-C(O)-NH-.

кільце$^B$-$X^B$-; де $X^B$ означає прямий зв'язок або $(C_{1-4})$алкілен-; та де кільце$^B$ являє собою 4-членний насичений гетероцикліл, який містить один кільцевий гетератом, вибраний з O та $NR^B$, де зазначене кільце$^B$ приєднане до $X^B$ через кільцевий атом вуглецю;

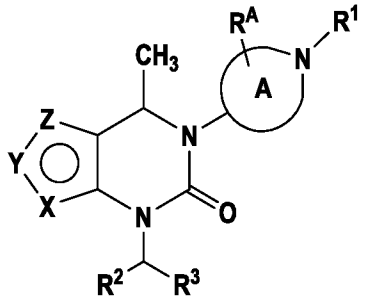
де зазначене кільце$^B$ необов'язково заміщене одним замісником, вибраним з фтору, $(C_{1-4})$алкілу; та де $R^B$ незалежно являє собою

$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-;

Кільце$^D$, де кільце$^D$ являє собою 5-6-членний гетероарил, який містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N або S, та де кільце$^D$ не заміщене або монозаміщене за допомогою $R^D$, де $R^D$ означає ($C_{1-4}$)алкіл або ($C_{1-4}$)фторалкіл;

[а саме, $R^5$ являє собою ($C_{1-4}$)алкіл (особливо, метил); ($C_{2-4}$)фторалкіл (особливо, 2,2-дифторпропіл) або ($C_{3-6}$)циклоалкіл (особливо, циклопропіл)].

42) Третій аспект винаходу відноситься до сполук формули (I) у відповідності з варіантом здійснення 1), які також є сполуками формули (III)




Формула (III),

де

Y являє собою $NR^5$; та X та Z незалежно являють собою N або CH (а саме, Y являє собою $NR^5$; один з X та Z являє собою N, та інший з X та Z являє собою N або CH);

Y являє собою $CR^6$; один з X та Z являє собою $NR^7$, O або S, та інший з X та Z являє собою N; або

Y являє собою N; один з X та Z являє собою $NR^8$, та інший з X та Z являє собою N або CH;

кільце A являє собою насичене 4-7-членне моноциклічне карбоциклічне кільце, яке містить кільцевий атом азоту, до якого приєднаний $R^1$, де зазначене кільце A необов'язково монозаміщене за допомогою $R^A$; де $R^A$ являє собою ($C_{1-4}$)алкіл (особливо, метил) [переважно кільце A заміщене за допомогою $R^1$ та не несе додаткового замісника (тобто $R^A$ відсутній)];

$R^1$ являє собою феніл; 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил, де зазначений феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу; ($C_{1-4}$)алкокси; ($C_{1-3}$)фторалкілу; ($C_{1-3}$)фторалкокси; галогену; ціано; або ($C_{3-6}$)циклоалкілу;

$R^2$ являє собою феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил; де зазначений феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил незалежно є моно- або ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з

($C_{1-4}$)алкілу;

($C_{1-4}$)алкокси;

($C_{1-3}$)фторалкілу;

($C_{1-3}$)фторалкокси;

галогену;

($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ являє собою прямий зв'язок, -O- або -($C_{1-3}$)алкілен-O-, та де ($C_{3-6}$)циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; або

$R^{21a}R^{21b}N$-, де $R^{21a}$ та $R^{21b}$ незалежно являють собою водень або ($C_{1-4}$)алкіл;

$R^3$ являє собою водень або ($C_{1-3}$)алкіл (особливо, водень);

$R^5$ являє собою

водень;

($C_{1-4}$)алкіл;

($C_{1-4}$)алкіл, який монозаміщений за допомогою гідрокси, ($C_{1-4}$)алкокси, ціано або $R^{N1}R^{N2}N$-, де $R^{N1}$ та $R^{N2}$ разом з атомом азоту утворюють 4-6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один додатковий кільцевий гетероатом, вибраний з O та N; де зазначене кільце необов'язково монозаміщене за допомогою ($C_{1-4}$)алкілу або ($C_{1-4}$)алкокси;

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ незалежно вибирають з водню, ($C_{1-4}$)алкілу, ($C_{3-6}$)циклоалкіл-($C_{0-4}$)алкілену- або ($C_{1-4}$)алкокси-($C_{2-4}$)алкілену;

$R^{N1}$ являє собою ($C_{1-4}$)алкіл-C(O)-; та $R^{N2}$ являє собою водень або ($C_{1-4}$)алкіл; або

$R^{N1}$ являє собою фенілсульфоніл-, де феніл необов'язково заміщений одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з ($C_{1-4}$)алкілу, ($C_{1-4}$)алкокси, галогену, ціано або нітро; та $R^{N2}$ являє собою водень або ($C_{1-4}$)алкіл;

($C_{2-4}$)алкіл, який є ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з гідрокси, ($C_{1-4}$)алкокси або $R^{N1}R^{N2}N$-, де

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ разом з атомом азоту утворюють 4-6-членне насичене кільце; або

$R^{N1}$ та $R^{N2}$ незалежно вибирають з водню або ($C_{1-4}$)алкілу;

$(C_{2-4})$фторалкіл;
$(CH_3)_3Si$-$(CH_2)_2$-O-$(C_{1-4})$алкілен-;
$(C_{2-5})$алкініл;
$(C_{2-5})$алкеніл;
$R^{N3}R^{N4}N$-C(O)-$(C_{0-4})$алкілен-, де $R^{N3}$ та $R^{N4}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{0-4})$алкілен-;
$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен монозаміщений за допомогою $R^{N5}R^{N6}N$-, де $R^{N5}$ та $R^{N6}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен заміщений одним - трьома атомами галогену;
$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-NH-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен- необов'язково заміщений одним - трьома атомами галогену;
$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, $(C_{1-4})$алкілу, нітро або $(C_{1-4})$алкокси-C(O)-NH-; або
кільце$^B$-$X^B$-; де $X^B$ означає прямий зв'язок або $(C_{1-4})$алкілен-; та де кільце$^B$ являє собою 4-6-членний насичений гетероцикліл, який містить один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та $NR^B$, де зазначене кільце$^B$ приєднане до $X^B$ через кільцевий атом вуглецю;
де зазначене кільце$^B$ необов'язково заміщене одним або двома замісниками, незалежно вибраними з оксо, гідрокси, фтору, $(C_{1-4})$алкілу або $(C_{1-4})$алкокси; та де
$R^B$ незалежно являє собою
водень;
$(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{2-4})$фторалкіл;
$(C_{1-4})$алкіл-C(O)-;
$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-;
$(C_{1-4})$алкіл-$SO_2$-;
$R^{N7}R^{N8}N$-$SO_2$-, де $R^{N7}$ та $R^{N8}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;
$R^{N9}R^{N10}N$-C(O)-, де $R^{N9}$ та $R^{N10}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;
Кільце$^C$-O-C(O)-, де кільце$^C$ являє собою $(C_{3-6})$циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню, та де кільце$^C$ необов'язково заміщене одним $R^C$, де $R^C$ означає $(C_{1-4})$алкіл або $(C_{1-4})$фторалкіл; або
Кільце$^D$, де кільце$^D$ являє собою 5-6-членний гетероарил, який містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N або S, та де кільце$^D$ не заміщене або монозаміщене за допомогою $R^D$, де $R^D$ означає $(C_{1-4})$алкіл або $(C_{1-4})$фторалкіл;
$R^6$ являє собою
водень;
$(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{1-4})$фторалкіл; або
$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену або $(C_{1-4})$алкілу;
$R^7$ являє собою
водень;
$(C_{1-4})$алкіл; або
$(CH_3)_3Si$-$(CH_2)_2$-O-$(C_{1-4})$алкілен-; та
$R^8$ являє собою
водень;
$(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{2-4})$фторалкіл;
$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним - трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену або $(C_{1-4})$алкілу;
$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-$(C_{1-4})$алкілен-; або
$(CH_3)_3Si$-$(CH_2)_2$-O-$(C_{1-4})$алкілен-;
де характерні ознаки, розкриті у варіантах здійснення 2) - 38) вище, призначені для застосування з урахуванням відповідних змін також до сполук формули (III) у відповідності з варіантом здійснення 42); де особливо, наступні варіанти здійснення таким чином можливі та маються на увазі та даним спеціально розкриваються у індивідуалізованій формі:
42+2, 42+4+2, 42+4, 42+5+2, 42+5, 42+9+2, 42+9+4+2, 42+9+4, 42+9+5+2, 42+9+5, 42+9, 42+12+2, 42+12+4+2, 42+12+4, 42+12+5+2, 42+12+5, 42+12, 42+13+2, 42+13+4+2, 42+13+4, 42+13+5+2, 42+13+5, 42+13, 42+15+2, 42+15+4+2, 42+15+4, 42+15+5+2, 42+15+5, 42+15, 42+16+2, 42+16+4+2, 42+16+4, 42+16+5+2, 42+16+5, 42+16, 42+19+2, 42+19+4+2, 42+19+4,

42+19+5+2, 42+19+5, 42+19, 42+24+2, 42+24+4+2, 42+24+4, 42+24+5+2, 42+24+5, 42+24+9+2, 42+24+9+4+2, 42+24+9+4, 42+24+9+5+2, 42+24+9+5, 42+24+9, 42+24+12+2, 42+24+12+4+2, 42+24+12+4, 42+24+12+5+2, 42+24+12+5, 42+24+12, 42+24+13+2, 42+24+13+4+2, 42+24+13+4, 42+24+13+5+2, 42+24+13+5, 42+24+13, 42+24+15+2, 42+24+15+4+2, 42+24+15+4, 42+24+15+5+2, 42+24+15+5, 42+24+15, 42+24+16+2, 42+24+16+4+2, 42+24+16+4, 42+24+16+5+2, 42+24+16+5, 42+24+16, 42+24+19+2, 42+24+19+4+2, 42+24+19+4, 42+24+19+5+2, 42+24+19+5, 42+24+19, 42+24;

У приведеному вище переліку числа відносяться до варіантів здійснення у відповідності з їх нумерацією, передбаченою вище, у той час як "+" вказує залежність від іншого варіанту здійснення. Різні індивідуалізовані варіанти здійснення розділені комами. Іншими словами, "42+24+5", наприклад, відноситься до варіанту здійснення 42), залежного від варіанту здійснення 24), залежного від варіанту здійснення 5), тобто варіант здійснення "42+24+5" відповідає сполукам варіанту здійснення 42), додатково обмеженого ознаками варіантів здійснення 5) та 24).

43) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формули (III) у відповідності з варіантом здійснення 42), де

Y являє собою $NR^5$; та X та Z незалежно являють собою N або CH (а саме, Y являє собою $NR^5$; один з X та Z являє собою N, та інший з X та Z являє собою N або CH);

кільце A являє собою незаміщене насичене 4-7-членне моноциклічне карбоциклічне кільце, яке містить кільцевий атом азоту, до якого приєднаний $R^1$ [для уникнення сумнівів слід відмітити, що зазначене кільце A заміщене за допомогою $R^1$ та не несе додаткового замісника (тобто $R^A$ відсутній)] [а саме, кільце A являє собою піролідин-1-3-діїл або піперидин-1,4-діїл; особливо, піперидин-1,4-діїл];

$R^1$ являє собою феніл або 6-членний гетероарил, де зазначений феніл або 6-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу; ($C_{1-4}$)алкокси; ($C_{1-3}$)фторалкілу; ($C_{1-3}$)фторалкокси; галогену; ціано; або ($C_{3-6}$)циклоалкілу; [а саме, $R^1$ являє собою феніл або піридиніл, де феніл або піридиніл незалежно є моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу (особливо, метилу); ($C_{1-4}$)алкокси (особливо, метокси); ($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторметилу або дифторметилу); ($C_{1-3}$)фторалкокси (особливо, трифторметокси); галогену (особливо, фтору або хлору); ціано; або ($C_{3-6}$)циклоалкілу (особливо, циклопропілу)];

$R^2$ являє собою феніл або піридиніл; де зазначений феніл або піридиніл незалежно є моно- або ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з

($C_{1-4}$)алкілу;

($C_{1-4}$)алкокси;

($C_{1-3}$)фторалкілу;

($C_{1-3}$)фторалкокси;

галогену; або

($C_{3-6}$)циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ являє собою прямий зв'язок, -O- або -($C_{1-3}$)алкілен-O-, та де ($C_{3-6}$)циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню;

[а саме, $R^2$ являє собою феніл або піридиніл, де зазначений феніл або піридиніл незалежно є моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з ($C_{1-4}$)алкілу; ($C_{1-4}$)алкокси; ($C_{1-3}$)фторалкілу (особливо, трифторгметилу); ($C_{1-3}$)фторалкокси; галогену; ($C_{3-6}$)циклоалкілу; ($C_{3-6}$)циклоалкіл-O-; та ($C_{3-6}$)циклоалкіл-$CH_2$-O-; зокрема, $R^2$ являє собою феніл, який монозаміщений трифторметилом];

$R^3$ являє собою водень;

$R^5$ являє собою

водень;

($C_{1-4}$)алкіл;

($C_{1-4}$)алкіл, який монозаміщений за допомогою гідрокси, ($C_{1-4}$)алкокси, ціано;

($C_{2-4}$)фторалкіл;

$(CH_3)_3Si$-$(CH_2)_2$-O-($C_{1-4}$)алкілен-;

($C_{2-5}$)алкеніл;

($C_{1-4}$)алкокси-C(O)-($C_{0-4}$)алкілен-;

($C_{3-6}$)циклоалкіл-($C_{0-4}$)алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, ($C_{1-4}$)алкілу, нітро або ($C_{1-4}$)алкокси-C(O)-NH-.

кільце$^B$-$X^B$-; де $X^B$ означає прямий зв'язок або ($C_{1-4}$)алкілен-; та де кільце$^B$ являє собою 4-членний насичений гетероцикліл, який містить один кільцевий гетератом, вибраний з O та $NR^B$, де зазначене кільце$^B$ приєднане до $X^B$ через кільцевий атом вуглецю;

де зазначене кільце$^B$ необов'язково заміщене одним замісником, вибраним з фтору,

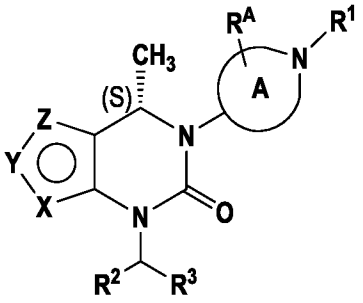
($C_{1-4}$)алкілу; та де $R^B$ незалежно являє собою

($C_{1-4}$)алкокси-C(O)-;

Кільце$^D$, де кільце$^D$ являє собою 5-6-членний гетероарил, який містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N або S, та де кільце$^D$ не заміщене або монозаміщене за допомогою $R^D$, де $R^D$ означає ($C_{1-4}$)алкіл або ($C_{1-4}$)фторалкіл;

[а саме, $R^5$ являє собою ($C_{1-4}$)алкіл (особливо, метил); ($C_{2-4}$)фторалкіл (особливо, 2,2-дифторпропіл) або ($C_{3-6}$)циклоалкіл (особливо, циклопропіл)].

44) Додатковий аспект винаходу відноситься до сполук формули (III) у відповідності з варіантом здійснення 42) або 43), які також є сполуками формули (IV); де абсолютна конфігурація є такою, як зображено у формулі (IV):




Формула (IV).

Варіант здійснення 44) додатково відноситься до сполук формули (I) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 39), де, у випадку, якщо $R^4$ відрізняється від водню, абсолютна конфігурація є такою, як, з урахуванням відповідних змін, зображено у формулі (IV).

45) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), які вибирають з наступних сполук:

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

Складний метиловий ефір [6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-5-оксо-4-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]-оцтової кислоти;

2-Циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

2-Циклопропілметил-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(1-метилциклопропілметил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

2-Етил-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

2-трет-Бутил-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

2-(1-Фторциклопропілметил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-ізопропіл-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-ізопропеніл-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

2-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

2-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

2-(1-Фторциклопропілметил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

2-Циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифтор-метилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

2-(2,2-Дифторпропіл)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

2-(1-Фторциклопропілметил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

2-Циклопропіл-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

4-(2-Циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-ізопропілбензил)-2-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-Етоксиметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-[$^{2}H_3$]метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

Складний метиловий ефір [5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-оцтової кислоти;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-гідроксиетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

7-(2-Циклопропоксибензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-(1-(2-Фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл)-2-метил-7-(3-трифторметил-[6-$^{2}$H]піридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-ацетонітрил;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(2-Аміноетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

Складний метиловий ефір 2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-2-метилпропіонової кислоти;

2-(2,2-Діетоксиетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-ацетамід;

2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-N, N-диметилацетамід;

Складний метиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-2-метилпропіонової кислоти;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-гідроксипропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-[2-(3-метоксиазетидин-1-іл)-етил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

7-(6-Хлор-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(6-фтор-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(6-метил-3-трифтор-метилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(6-метокси-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(3-гідрокси-2-метилпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(2,3-Дигідроксипропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-((R)-2-гідрокси-3-метокси-пропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

Складний метиловий ефір 2-хлор-3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-пропіонової кислоти;

3-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-2-метилпропіонітрил;

2-(3-Аміно-2-метилпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-((S)-2-гідрокси-3-метокси-пропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2,6-Диметилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Метокси-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

3-Фтор-2-{4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]-піперидин-1-іл}-бензонітрил;

7-(6-Диметиламіно-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(6-метиламіно-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-(2'-Фтор-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

Складний метиловий ефір 2-диметиламіно-3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-пропіонової кислоти;

5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(2-Диметиламіно-3-гідроксипропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-метиламіноетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(2-Диметиламіноетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-піролідин-1-ілетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-піперидин-1-ілетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-морфолін-4-ілетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-етил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

N-{2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифтор-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-етил}-ацетамід;

Складний трет-бутиловий ефір {2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-етил}-карбамінової кислоти;

2-Метил-5-(3'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(2-Циклопропіламіноетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-[2-(ізопропілметиламіно)-етил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-[2-(Циклопропілметиламіно)-етил]-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-{2-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-етил}-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифтор-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-пропіонамід;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-оксетан-3-іл-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-пропіонітрил;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-нітроциклогексил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

Складний трет-бутиловий ефір {2,2,2-трифтор-1-[5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-1-метилетил}-карбамінової кислоти;

2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-ізобутирамід;

4'-Метил-4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-2'-карбонітрил;

5-(4'-Фтор-2'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-2-метилпропіонітрил;

2-(2-Аміно-1,1-диметилетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

Складний трет-бутиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти;

Складний трет-бутиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти;

5-(2',4'-Диметокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

Складний трет-бутиловий ефір 2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-піролідин-1-карбонової кислоти;

Складний трет-бутиловий ефір {2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-циклопентил}-карбамінової кислоти;

4-Хлор-N-{2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-1,1-диметилетил}-бензолсульфонамід;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(1-ізобутилазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-[1-(2,2-Дифторетил)-азетидин-3-іл]-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-[1-(2-Фторетил)-азетидин-3-іл]-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

Складний трет-бутиловий ефір (R)-4,4-дифтор-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-піролідин-1-карбонової кислоти;

Складний трет-бутиловий ефір (S)-4,4-дифтор-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-піролідин-1-карбонової кислоти;

N-{2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифтор-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-1,1-диметилетил}-2-нітробензолсульфонамід;

2-((R)-4,4-Дифторпіролідин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-((S)-4,4-Дифторпіролідин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(1-Ацетилпіролідин-3-іл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(1-Ацетилазетидин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(1-Ацетилпіролідин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

Складний метиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти;

Складний трет-бутиловий ефір (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти;

Складний метиловий ефір (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти;

Складний етиловий ефір (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти;

Складний ізопропіловий ефір (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти;

Складний етиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти;

Складний ізопропіловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти;

Складний трет-бутиловий ефір (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(1-ізобутирилазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

Складний ізобутиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти;

Складний метиловий ефір (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти;

Складний етиловий ефір (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти;

Складний ізопропіловий ефір (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(1-метансульфонілазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

Диметиламід 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-сульфонової кислоти;

5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

Складний оксетан-3-іловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти;

Складний 3-трифторметилоксетан-3-іловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти;

Складний 3-метилоксетан-3-іловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-[1-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-азетидин-3-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-[1-(5-ізопропіл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-азетидин-3-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2-[1-(5-трифторметил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-азетидин-3-іл]-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

Складний ізопропіловий ефір 5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-карбонової кислоти;

Диметиламід 5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-карбонової кислоти;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-метилпропеніл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-метилаліл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-ізобутил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-[2-([$^{2}H_3$]метил)[1,1,2,3,3,3-$^{2}H_6$]пропіл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-оксоазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(1-метилциклопропілметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(2,2-Дифторетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(1,1-Диметилпроп-2-ініл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-ізопропіл-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-([1,1,1,2,3,3,3-$^{2}H_7$]пропан-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-([1,1,1,3,3,3-$^{2}H_6$]пропан-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(3-фтороксетан-3-ілметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-Циклопропілметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(3-метилоксетан-3-ілметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(1-Фторциклопропілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-Етил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-[1,1,2,2,2-$^{2}H_5$]Етил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(3-гідроксиоксетан-3-іл-метил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(2,2-Дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-трет-Бутил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-Циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-((S)-2-фторпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-((R)-2-фторпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-((S)-2,2-Дифтор-1-метилетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-((R)-2,2-Дифтор-1-метилетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-((R)-2,2-Дифторциклопропілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-((S)-2,2-Дифторциклопропілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(2,2-Дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(1-Фторциклопропілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(1-Фторциклопропілметил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-(2,2-Дифторпропіл)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-Циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(3-трифтор-метилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-Циклопропіл-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

7-(2-Бром-6-трифторметилбензил)-2-циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

7-(2-Бром-6-трифторметилбензил)-2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-4-метилпіперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[(S)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-азепан-4-іл]-2-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[(R)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-азепан-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-Метоксиметил-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-ізопропілбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметокси-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

7-(2-Хлорбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(4-Хлор-2,5-диметил-2H-піразол-3-іл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-трифторметилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-трифторметоксифеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Хлор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-[(R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-[(S)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

7-(2-Циклопропілметоксибензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(4-ізопропілпіримідин-5-ілметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-[2-(оксетан-3-ілокси)-бензил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-ізопропоксибензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

7-(2-Етоксибензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Ізопропілфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Циклопропілфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(4-ізопропоксипіридазин-3-ілметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[(R)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[(R)-1-(2,6-Диметилфеніл)-піролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[(S)-1-(2,6-Диметилфеніл)-піролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[(R)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-3-метилпіролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[(S)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-3-метилпіролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[(R)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-азетидин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он;

6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он; та

6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он.

46) На додаток до сполук, перерахованих у варіанті здійснення 45), додаткові сполуки у відповідності з варіантом здійснення 1) вибирають з наступних сполук:

(S)-6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(R)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-2-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(S)-2-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(S)-6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(R)-2-Циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(S)-2-Циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он.

47) На додаток до сполук, перерахованих у варіантах здійснення 45) та 46), додаткові сполуки у відповідності з варіантом здійснення 1) вибирають з наступних сполук:

1-Циклопропілметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-1,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

1-Циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифтор-метилпіридин-2-ілметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

1-Циклопропілметил-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-1-(1-метилциклопропілметил)-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-1-(2-фтор-2-метилпропіл)-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

1-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(S)-1-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он; та

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметил-бензил)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он.

48) На додаток до сполук, перерахованих у варіантах здійснення 45) - 47), додаткові сполуки у відповідності з варіантом здійснення 1) вибирають з наступних сполук:

1-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-3-(2-трифторметилбензил)-1,3,6,7-тетрагідропурин-2-он;

1-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-3-(2-трифторметилбензил)-7-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,3,6,7-тетрагідропурин-2-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-6,7-дигідро-4H-оксазоло[5,4-d]піримідин-5-он; та

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-6,7-дигідро-4H-тіазоло[5,4-d]піримідин-5-он.

49) На додаток до сполук, перерахованих у варіантах здійснення 45) - 48), додаткові сполуки у відповідності з варіантом здійснення 1) вибирають з наступних сполук:

6-[1-(2-Фтор-6-трифторметоксифеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-трифторметилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2,6-Дифторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-трифторметилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-трифторметоксифеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-{4-[7-(2-Циклопропілбензил)-2-метил-6-оксо-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]-піперидин-1-іл}-3-фторбензонітрил;

7-(2-Циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2,6-дифторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-[(R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-[(S)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

3-Фтор-2-(4-{2-метил-6-оксо-7-[(R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл}-піперидин-1-іл)-бензонітрил;

3-Фтор-2-(4-{2-метил-6-оксо-7-[(S)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл}-піперидин-1-іл)-бензонітрил;

5-[1-(2,6-Дифторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-[(S)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

6-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

5-[1-(2-Циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

6-[1-(2-Циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он.

50) На додаток до сполук, перерахованих у варіантах здійснення 45) - 49), додаткові сполуки у відповідності з варіантом здійснення 1) вибирають з наступних сполук:

4-(2-Циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

4-(2-Циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(S)-4-(2-Циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(S)-4-(2-Циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(R)-4-(2-Циклопропілбензил)-2-(2,2-дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(S)-4-(2-Циклопропілбензил)-2-(2,2-дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(R)-2-Циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(S)-2-Циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(S)-2-Циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(R)-2-Циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(R)-6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(R)-2-Циклопропіл-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(S)-2-Циклопропіл-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(R)-6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(R)-2-(2,2-Дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-2-(2,2-Дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-2-Циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-2-Циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-2-Циклопропіл-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-2-Циклопропіл-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-6-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(S)-6-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(R)-2-Циклопропіл-6-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(S)-2-Циклопропіл-6-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

(R)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-2-Циклопропіл-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-2-Циклопропіл-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(3-трифтор-метилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(3-трифтор-метилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-2-Циклопропіл-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-2-Циклопропіл-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Бром-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Бром-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-(2'-Метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-(2'-Метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

7-(2-Циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-5-[1-(2-Бром-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-Бром-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он.

Сполуки формули (I) у відповідності з варіантами здійснення 1) - 50) та їх фармацевтично прийнятні солі можна використовувати як лікарські засоби, наприклад, у формі фармацевтичних композицій для ентерального (такого як, особливо, перорального) або парентерального введення (включаючи місцеве нанесення або інгаляцію).

Виготовлення фармацевтичних композицій можна здійснювати за способом, відомим будь-якому фахівцю у даній галузі техніки (див., наприклад, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е видання (2005), частина 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубліковано Lippincott Williams & Wilkins]) шляхом введення описаних сполук формули (I) або (II), або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково у комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами, у галенову лікарську форму разом з підходящими, нетоксичними, інертними,

терапевтично сумісними твердими або рідкими речовинами-носіями та, за необхідності, звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами.

Даний винахід також відноситься до способу попередження або лікування захворювання або розладу, згаданого у даній заявці, що включає введення суб'єкту фармацевтично активної кількості сполуки формули (I) відповідно до визначення, приведеного у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 50).

У переважному варіанті здійснення винаходу, кількість, що вводиться, знаходиться у діапазоні між 1 мг та 1000 мг на добу, зокрема, між 5 мг та 500 мг на добу, більш переважно між 25 мг та 400 мг на добу, особливо, між 50 мг та 200 мг на добу.

Кожен раз, коли для опису області числових значень застосовують слово "між", то його слід розуміти як таке, що значить, що кінцеві точки вказаного діапазону явно включені у такий діапазон. Наприклад: якщо температурний діапазон описується значеннями між 40 °C та 80 °C, тоді це означає, що кінцеві точки 40 °C та 80 °C включені у такий діапазон; або якщо змінна визначена як ціле число між 1 та 4, це означає, що змінна являє собою ціле число 1, 2, 3 або 4.

Якщо не використовують відносно температур, тоді термін "приблизно", що знаходиться перед числовим значенням "X", у даній заявці відноситься до інтервалу, який поширюється від X мінус 10 % X до X плюс 10 % X, та в основному до інтервалу, який поширюється від X мінус 5 % X до X плюс 5 % X. У окремому випадку, що стосується температур, термін "приблизно", що знаходиться перед температурою "Y", у даній заявці відноситься до інтервалу, який поширюється від температури Y мінус 10 °C до Y плюс 10 °C, та в основному до інтервалу, який поширюється від Y мінус 5 °C до Y плюс 5 °C.

Для уникнення яких-небудь сумнівів слід відмітити, що, якщо сполуки описуються як придатні для попередження або лікування певних захворювань, такі сполуки подібним чином придатні для застосування для приготування лікарського засобу для попередження або лікування зазначених захворювань.

Сполуки формули (I) відповідно до визначення, приведеного у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 50), є придатними для попередження / профілактики або лікування захворювань та розладів, пов'язаних з патогенетичними подіями, асоційованими з підвищеними рівнями C5a та/або з активацією C5aR.

Такими захворюваннями та розладами, пов'язаними з патогенетичними подіями, асоційованими з підвищеними рівнями C5a та/або з активацією C5aR, є, особливо:

васкулітні захворювання або розлади,

запальні захворювання або розлади, які залучають внутрішньосудинне вивільнення мікровезикул,

імунокомплексні (IC) захворювання або розлади,

нейродегенеративні захворювання або розлади,

пов'язані з комплементом запальні захворювання або розлади,

бульозні захворювання або розлади,

захворювання або розлади, пов'язані з ішемією та/або ішемічним реперфузійним ушкодженням,

запальні захворювання або розлади кишечнику,

аутоімунні захворювання або розлади, або, на додаток до перерахованих вище,

злоякісне новоутворення.

На додаток до перерахованих вище захворювань та розладів, додатковими захворюваннями та розладами, пов'язаними з патогенетичними подіями, асоційованими з підвищеними рівнями C5a та/або з активацією C5aR, є:

додаткові запальні захворювання або розладами, асоційовані з підвищеними рівнями C5a та/або активацією C5aR, такі як, особливо, нейтропенія, сепсис, септичний шок, удар, запалення, асоційоване з серйозними опіками, остеоартрит, гострий респіраторний дистрес-синдром (дорослих) (ARDS), хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), астма (особливо, бронхіальна астма), синдром системної запальної реакції (SIRS), відторгнення тканинного трансплантату, надгостре відторгнення трансплантованих органів, синдром поліорганної недостатності (MODS), діабетична ретинопатія, нейромієліт зорового нерву та гломерулонефрит, включаючи нефрит Хеймана / мембранозний гломерулонефрит, хвороба Бергера (IgA-нефропатія), та інші форми гломерулонефриту, такі як C3 гломерулопатія, включаючи хворобу щільного осаду;

а також

гематологічні захворювання, які асоційовані з активацією коагулюючої та фібринолітичної систем, дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (DIC), перніціозна анемія, аутоімунна гемолітична анемія з тепловими та холодовими аглютинінами (AIHA), антифосфоліпідний

синдром та асоційовані з ним ускладнення, артеріальний або венозний тромбоз, ускладнення при вагітності, такі як періодична втрата вагітності та загибель плода, передеклампсія, плацентарна недостатність, затримка внутрішньоутробного розвитку, цервікального ремоделювання та передчасні пологи, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), атиповий гемолітико-уремічній синдром (aHUS), пароксизмальна нічна гемоглобінурія (PNH), алергічні трансфузійні реакції, гостре антитіло-опосередковане відторгнення ниркового алотрансплантату, хвороба холодових аглютинінів та глаукома.

Крім того, сполуки даного винаходу можуть бути корисними для

попередження або лікування шкідливих наслідків контактної чутливості та запалення, викликаного контактом з синтетичними поверхнями;

попередження або лікування підвищеної активації лейкоцитів та тромбоцитів (та їх інфільтрації у тканини);

попередження або лікування патологічних ускладнень (таких як, особливо, попередження або лікування розвинення ушкодження тканини, особливо, ушкодження легеневої тканини), асоційованих з інтоксикацією або ушкодженням, таким як травма, втрата крові, шок або хірургічна операція, включаючи трансплантацію, включаючи поліорганну недостатність (MOF), септичний шок, шок внаслідок інтоксикації (такий як шок внаслідок дії зміїної отрути), або гостре запальне ушкодження легень;

попередження або лікування патологічних ускладнень, асоційованих з інсулінозалежним цукровим діабетом;

попередження/зменшення ризику інфаркту міокарда або тромбозу; попередження або лікування набряку або підвищеної проникності капілярів;

попередження/зменшення коронарної ендотеліальної дисфункції, викликаної серцево-легеневим шунтуванням та/або кардіоплегією.

Васкулітні захворювання або розлади включають, особливо, васкуліт, ANCA - асоційований васкуліт та гломерулонефрит (GN, особливо, швидкопрогресуючий GN), асоційований з ANCA - асоційованим васкулітом, лейкокластичний васкуліт, гранулематоз з поліангіїтом (GPA, також називається гранулематозом Вегенера), мікроскопічний поліангіїт, синдром Черджа-Стросса, пурпуру Геноха-Шенлейна, вузликовий поліартеріїт, кріоглобулінемію, гігантоклітинний артеріїт (GCA), хворобу Бехчета та артеріїт Такаясу (TAK).

Запальні захворювання або розлади, які залучають внутрішньосудинне вивільнення мікровезикул, включають особливо, тромботичну мікроангіопатію та серповидно-клітинну анемію.

Імунокомплексні (IC) захворювання або розлади включають, особливо, кріоглобулінемію, синдром Шегрена (та асоційовані імунологічні профілі), синдром Гудпасчера (захворювання з утворенням антитіл до базальної мембрани клубочків) та гломерулонефрит (GN, особливо, швидкопрогресуючий GN) або легеневу кровотечу, асоційовані з синдром Гудпасчера, та гіперчутливість.

Нейродегенеративні захворювання та розлади включають, особливо, аміотрофічний латеральний склероз (ALS), хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, синдром Гійєна - Барре, невропатію та зниження когнітивної функції, асоційоване з хірургічною операцією з серцево-легеневим шунтуванням та спорідненими процедурами.

Запальні захворювання або розлади, пов'язані з комплементом, включають особливо, тромбоз коронарних артерій, оклюзію судин, післяопераційну реоклюзію судин, атеросклероз, травматичне ушкодження центральної нервової системи, аритмогенну кардіоміопатію, бронхоконстрикцію, гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS), хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), обумовлену комплементом тромботичну мікроангіопатію, включаючи атиповий гемолітико-уремічний синдром, та хворобу Гоше.

Бульозні захворювання або розлади включають, особливо, бульозний пемфігоїд, бульозний епідермоліз, листовидну пухирчатку, вульгарну пухирчатку, субепідермальні пухирі та гнійний гідраденіт.

Захворювання або розлади, пов'язані з ішемією та/або ішемічним реперфузійним ушкодженням, включають, особливо, ішемічне реперфузійне ушкодження (включаючи ішемічно-реперфузійне ушкодження міокарда, та ішемічне / реперфузійне ушкодження, яке виникає у результаті трансплантації, включаючи трансплантацію солідного органу), ішемічний коліт та ішемію серця.

Запальні захворювання або розлади кишечнику включають, особливо, синдром подразненого кишечнику, неспецифічний виразковий коліт, хворобу Крона та запальне захворювання кишечнику (IBD).

Аутоімунні захворювання або розлади включають, особливо, ревматоїдний артрит, остеоартрит, системний червоний вовчак (SLE) та гломерулонефрит (GN, особливо, швидко прогресуючий GN), асоційований з червоним вовчаком (вовчаковий нефрит), вовчак центральної нервової системи (ЦНС), дерматоміозит, пухирчатку, системний склероз (склеродермію), аутоімунні гемолітичні та тромбоцитопенічні стани, імуноваскуліт, кріоглобулінемію змішаного типу, атиповий дерматит, хронічну уртикарію, псоріаз, міастенію гравіс та антифосфоліпідний синдром.

Додаткові запальні захворювання або розлади, асоційовані з підвищеними рівнями C5a та/або з активацією C5aR, включають, особливо, нейтропенію, сепсис, септичний шок, удар, запалення, асоційоване із серйозними опіками, остеоартрит, гострий респіраторний дистрес-синдром (дорослих) (ARDS), хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), астму, особливо, бронхіальну астму, синдром системної запальної реакції (SIRS), відторгнення тканинного трансплантату, надгостре відторгнення трансплантованих органів, синдром поліорганної недостатності (MODS), діабетичну ретинопатію, нейромієліт зорового нерву та гломерулонефрит, включаючи нефрит Хеймана / мембранозний гломерулонефрит, хворобу Бергера (IgA-нефропатію), та інші форми гломерулонефриту, такі як C3 гломерулопатія, включаючи хворобу щільного осаду.

Термін "злоякісне новоутворення" у першу чергу відноситься до раку шкіри, включаючи меланому, включаючи метастатичну меланому; раку легень, включаючи недрібноклітинний рак легень; раку сечового міхура, включаючи рак самого сечового міхура, уротеліально-клітинну карциному; карцином нирок, включаючи нирково-клітинну карциному, метастатичну нирково-клітинну карциному, метастатичну світлоклітинну карциному нирок; злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту, включаючи колоректальний рак, метастатичний колоректальний рак, сімейний аденоматозний поліпоз (FAP), рак стравоходу, рак шлунку, рак жовчного міхура, холангіокарциному, гепатоцелюлярну карциному та рак підшлункової залози, такий як аденокарцинома підшлункової залози або дуктальна карцинома підшлункової залози; раку ендометрію; раку яєчників; раку шийки матки; нейробластоми; раку передміхурової залози, включаючи кастраційно-резистентний рак передміхурової залози; пухлин головного мозку, включаючи метастази у головний мозок, злоякісні гліоми, мультиформну гліобластому, медулобластому, менінгіоми; раку молочної залози, включаючи тричі негативну карциному молочної залози; пухлин ротової порожнини; пухлин носоглотки; торакального раку; раку голови та шиї; лейкозів, включаючи гострий мієлоїдний лейкоз, Т-клітинний лейкоз дорослих; карцином; аденокарцином; тиреоїдної карциноми, включаючи папілярну тиреоїдну карциному; хоріокарциноми; саркоми Юінга; остеосаркоми; рабдоміосаркоми; саркоми Капоши; лімфоми, включаючи лімфому Беркітта, лімфому Ходжкіна, лімфому MALT-типу; множинних мієлом; або пухлин, індукованих вірусами.

При застосуванні для попередження / профілактики або лікування злоякісного новоутворення, таке застосування включає застосування сполук даного винаходу у вигляді окремо взятих терапевтичних засобів та їх застосування у комбінації з одним або декількома хіміотерапевтичними засобами та / або радіотерапією та / або таргетною терапією (особливо, у комбінації з таргетною терапією).

Терміни "радіотерапія" або "радіаційна терапія" або "радіаційна онкологія", відносяться до медичного застосування іонізуючого випромінювання для попередження / профілактики (ад'ювантна терапія) та / або лікування злоякісного новоутворення; включаючи зовнішню та внутрішню радіотерапію.

Термін "таргетна терапія" відноситься до попередження / профілактики (ад'ювантна терапія) та / або лікування злоякісного новоутворення одним або декількома антинеопластичними засобами, такими як невеликі молекули або антитіла, які діють на конкретні типи злоякісних клітин або стромальних клітин. Деякі типи таргетної терапії блокують дію певних ферментів, білків, або інших молекул, залучених у ріст та розповсюдження злоякісних клітин. Інші типи таргетної терапії допомагають імунній системі вбивати злоякісні клітини (імунотерапія); або інгібують ангіогенез, ріст та утворення нових кровоносних судин у пухлини; або доставляють токсичні речовини безпосередньо у злоякісні клітини та вбивають їх. Прикладом таргетної терапії, яка, зокрема, є підходящою для комбінування зі сполуками даного винаходу, є імунотерапія, особливо, імунотерапія, таргетована на рецептор програмованої смерті клітини 1 (рецептор PD-1) або його ліганд PD-L1.

При застосуванні у комбінації зі сполуками даного винаходу, термін "таргетна терапія" особливо, відноситься до засобів, таких як:

Інгібітори рецептору епідермального фактору росту (EGFR) або блокуючі антитіла (наприклад, гефітиніб, ерлотиніб, афатиніб, ікотиніб, лапатиніб, панітумумаб, залутумумаб, німотузумаб, матузумаб та цетуксимаб);

Інгібітори RAS/RAF/MEK шляху (наприклад, вемурафеніб, сорафеніб, дабрафеніб, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, траметиніб (GSK1120212), кобіметиніб (GDC-0973/XL518), бініметиніб (MEK162, ARRY-162), селуметиніб (AZD6244));

Інгібітори ароматази (наприклад, ексеместан, летрозол, анастрозол, ворозол, форместан, фадрозол);

Інгібітори ангіогенезу, особливо, інгібітори VEGF сигналізації, такі як бевацузимаб (авастин), рамуцірумаб, сорафеніб або акситиніб;

Інгібітори імунних контрольних точок (наприклад: анти-PD1 антитіла, такі як пембролізумаб (ламбролізумаб, MK-3475), ніволумаб, підилізумаб (CT-011), AMP-514/MED10680, PDR001, SHR-1210; REGN2810, BGBA317; злиті білки, таргетовані на PD-1, такі як AMP-224; невеликі молекули - анти-PD1 засоби, такі як, наприклад, сполуки, розкриті у WO2015/033299, WO2015/044900 та WO2015/034820; анти-PD1L антитіла, такі як BMS-936559, атезолізумаб (MPDL3280A, RG7446), MEDI4736, авелумаб (MSB0010718C), дурвалумаб (MEDI4736); анти-PDL2 антитіла, такі як AMP224; анти-CTLA-4 антитіла, такі як іпілімумаб, тремілмумаб; анти-лімфоцитактивуючий ген 3 (LAG-3) - антитіла, такі як BMS-986016, IMP701, MK-4280, ImmuFact IMP321; анти-Т-клітинний імуноглобулін муцин-3 (TIM-3) - антитіла, такі як MBG453; анти-CD137/4-1BB антитіла, такі як BMS-663513/урелумаб, PF-05082566; анти-Т-клітинний імунорецептор з Ig та ITIM доменами (TIGIT) - антитіла, такі як RG6058 (анти-TIGIT, MTIG7192A);

Методи, що включають вакцинацію (наприклад, вакцинація дендритними клітинами, вакцинація пептидом або білком (наприклад, gp100 пептидом або MAGE-A3 пептидом);

Повторне введення отриманих від хворих або алогенних (чужих) злоякісних клітин, генетично модифікованих для секреції імуномодулюючих факторів, таких як вакцина на основі трансфікованих геном гранулоцитарного-моноцитарного колонієстимулюючого фактору (GMCSF) пухлинних клітин (GVAX) або вакцина на основі трансфікованих геном ліганду fms-подібної тирозинкінази-1 (Flt-3) пухлинних клітин (FVAX), або вакцина на основі GM-CSF пухлинних клітин, збагачених Toll-подібним рецептором (TEGVAX);

Адоптивна імунотерапія на основі Т-клітин, включаючи сконструйовані Т-клітини з химерним антигенним рецептором (CAR) (наприклад, CTL019);

Терапія на основі цитокінів або імуноцитокінів (наприклад, альфа-інтерферон, бета-інтерферон, гама-інтерферон, інтерлейкін 2, інтерлейкін 15);

Агоністи Toll-подібних рецепторів (TLR) (наприклад, резиквімод, іміквімод, глюкопіранозил-ліпід A, CpG олігодезоксинуклеотиди);

Аналоги талідоміду (наприклад, леналідомід, помалідомід);

Інгібітори індоламін-2,3-діоксигенази (IDO) та/або триптофан-2,3-діоксигенази (TDO) (наприклад, RG6078/NLG919/GDC-0919; індоксимод/1MT (1-метилтриптофан), INCB024360/епакадостат, PF-06840003 (EOS200271), F001287);

Активатори Т-клітинних костимулюючих рецепторів (наприклад, анти-OX40/CD134 (надсімейство рецепторів факторів некрозу пухлини, член 4, такі як RG7888 (MOXR0916), 9B12; MEDI6469, GSK3174998, MEDI0562), анти-OX40-ліганд/CD252; анти-сімейний ген глюкокортикоїд-індукованого TNFR (GITR) (такі як TRX518, MEDI1873, MK-4166, BMS-986156), анти-CD40 (суперсімейство рецепторів TNF, член 5) антитіла (такі як дацетузумаб (SGN-40), HCD122, CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); анти-CD40-ліганд антитіла (такі як BG9588); анти-CD27 антитіла, такі як варлілумаб);

Молекули, які зв'язують пухлиноспецифічний антиген, а також поверхневий маркер Т–клітин, такі як біспецифічні антитіла (наприклад, RG7802, таргетоване на CEA та CD3) або фрагменти антитіл, міметичні білки – антитіла, такі як сконструйовані білки з анкіриновим повтором (DARPINS), приваблюючий Т-клітини біспецифічний активатор (BITE, наприклад, AMG103, AMG330);

Антитіла або інгібітори з низькою молекулярною масою, таргетовані на рецептор колонієстимулюючого фактору-1 (CSF-1R) (наприклад, емактузумаб (RG7155), кабіралізумаб (FPA-008), PLX3397);

Агенти, таргетовані на контрольні точки імунних клітин, природних клітин-кілерів, такі як антитіла проти імуноглобуліноподібних рецепторів клітин-кілерів (KIR), наприклад, лірилумаб (IPH2102/BMS-986015);

Агенти, таргетовані на аденозинові рецептори або ектонуклеази CD39 та CD73, які перетворюють АТФ у аденозин, такі як MEDI9447 (анти-CD73 антитіло), PBF-509; CPI-444 (антагоніст рецептору аденозину A2a).

При застосуванні у комбінації зі сполуками даного винаходу, інгібітори імунних контрольних точок, та особливо, ті, які таргетовані на рецептор PD-1 або його ліганд PD-L1, є кращими.

Винахід додатково відноситься до способу модуляції (особливо, понижаючої регуляції) наслідків активації комплементу (особливо, шляхом активації клітин вродженого імунітету) у суб'єкта, який цього потребує [особливо, у суб'єкта, що має захворювання або розлад, пов'язаний з патогенетичними подіями, асоційованими з підвищеними рівнями C5a та/або з активацією C5aR; зокрема, у суб'єкта, що має васкулітне захворювання або розлад, запальне захворювання або розлад, що залучає внутрішньосудинне вивільнення мікровезикул, імунокомплексне (IC) захворювання або розлад, нейродегенеративне захворювання або розлад, пов'язане з комплементом запальне захворювання або розлад, бульозне захворювання або розлад, захворювання або розлад, пов'язаний з ішемією та/або ішемічним реперфузійним ушкодженням, запальне захворювання або розлад кишечника, або аутоімунне захворювання або розлад; або у суб'єкта, що має контактну чутливість або запалення, викликане контактом з синтетичними поверхнями; підвищену активацію лейкоцитів та тромбоцитів (та їх інфільтрацію у тканини); патологічні ускладнення, асоційовані з інтоксикацією або ушкодженням, таким як травма, втрата крові, шок або хірургічна операція, включаючи трансплантацію, включаючи поліорганну недостатність (MOF), септичний шок, шок внаслідок інтоксикації (такий як шок внаслідок дії зміїної отрути), або гостре запальне ушкодження легень; патологічні ускладнення, асоційовані з інсулінозалежним цукровим діабетом; інфаркт міокарда або тромбоз; набряк або підвищену проникність капілярів; або для зменшення коронарної ендотеліальної дисфункції, викликаної серцево-легеневим шунтуванням та/або кардіоплегією], що включає введення вказаному суб'єкту фармацевтично активної кількості сполуки формули (I) відповідно до визначення, приведеного у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 50). Для уникнення сумнівів слід відмітити, що термін "модуляція активації комплементу" слід розуміти як понижуючу регуляцію / ослаблення ампліфікації імунної реакції та понижуючу регуляцію / ослаблення активації знищуючого клітини мембраноатакуючого комплексу, особливо, шляхом активації клітин вродженого імунітету.

Одержання сполук формули (I)

Додатковим аспектом винаходу є спосіб одержання сполук формули (I) відповідно до визначення, приведеного у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 50). Сполуки формули (I) можна отримати з комерційно доступних або добре відомих вихідних речовин у відповідності з методами, описаними у експериментальній частині, за допомогою аналогічних методів; або у відповідності із загальною послідовністю реакцій, викладеною нижче, де $R^1$, $R^A$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, X, Y та Z є такими, як визначено для формули (I). Інші скорочення, використовувані у даній заявці, визначені у явному вигляді або є такими, як визначено у експериментальній частині. У деяких випадках, родові групи $R^1$, $R^A$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, X, Y та Z можуть бути несумісними з сукупністю інших груп, проілюстрованою на схемах нижче, та тому будуть потребувати використання захисних груп (PG). Застосування захисних груп добре відоме у даній галузі техніки (див., наприклад, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для цілей даного обговорення слід вважати, що такі захисні групи за необхідності знаходяться на своїх місцях. Отримані сполуки також можна перетворити у солі, особливо, їх фармацевтично прийнятні солі, за допомогою способу, відомого per se.

Сполуки структури Ia, які являють собою сполуки формули (I), де $R^4$ являє собою водень, можна отримати у відповідності із шляхами синтезу, приведеними на схемі A1 нижче (де кільце A може бути необов'язково додатково заміщене за допомогою $R^A$, як визначено у явному вигляді).

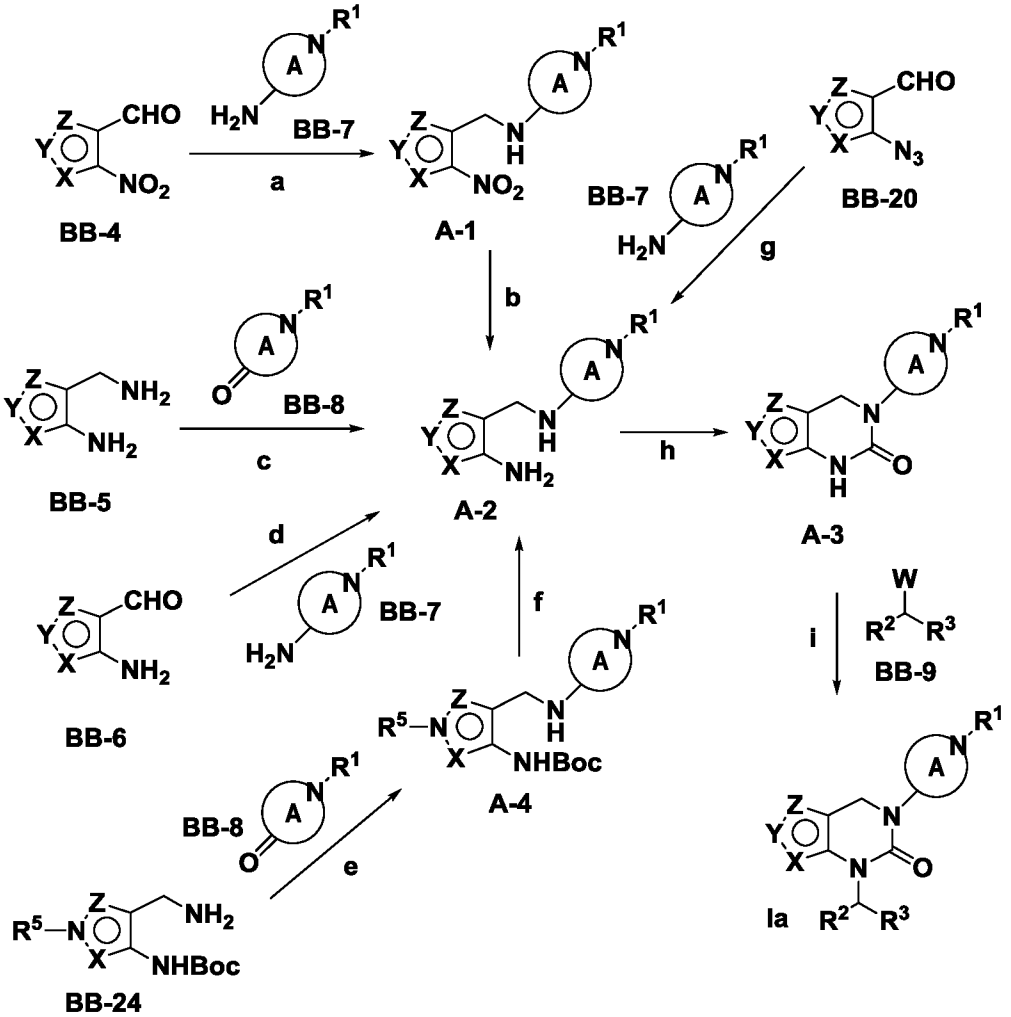
Сполуки структури A-1 можна отримати шляхом відновного амінування підходящих альдегідів структури BB-4 підходящими амінами структури BB-7 з використанням стандартних умов, таких як обробка шляхом $NaBH(OAc)_3$ у необов'язковій присутності AcOH та підходящого розчиннику, такого як ДХМ, MeOH, ТГФ або їх суміш, при температурах близько КТ. Альтернативно, $NaBH_4$ можна використовувати як відновник у присутності TFE як розчиннику у відповідності з Synthesis, 2011, 3, 490-496. Необов'язково, можна застосовувати двостадійну методику: (i) конденсація підходящого альдегіду структури BB-4 з амінами структури BB-7 у присутності підходящого розчиннику, такого як MeOH, при температурах близько 60 °C та (ii) наступне відновлення проміжної сполуки – іміну шляхом обробки за допомогою $NaBH_4$ при температурах між 0 °C та КТ (Схема A1, стадія a).

Діаміносполуки структури A-2 можна отримати шляхом відновлення нітрогрупи у сполуках структури A-1 з використанням стандартних умов, таких як каталітичне гідрування з підходящим каталізатором, таким як Pd/C, у підходящому розчиннику, такому як EtOAc або EtOH, або їх суміш (Схема A1, стадія b).

Альтернативно, діаміносполуки структури A-2 можна отримати шляхом відновного алкілування підходящого аміну структури BB-5 кетонами структури BB-8 з використанням стандартних умов, таких як обробка за допомогою $NaBH(OAc)_3$ у необов'язковій присутності AcOH та підходящого розчиннику, такого як ДХМ, MeOH, ТГФ або їх суміш, при температурах близько КТ. Обробка підходящого аміну структури BB-5 тозилатом структури BB-33 у присутності підходящого розчиннику, такого як MeCN, при температурах близько 110 °C під мікрохвильовим опроміненням може являти собою альтернативну методику забезпечення діаміносполук структури A-2 (Схема A1, стадія c).

Альтернативний шлях одержання сполук структури A-2 може являти собою відновне амінування підходящого альдегіду структури BB-6 (або BB-20, відповідно) амінами структури BB-7 з використанням стандартних умов, таких як обробка за допомогою $NaBH(OAc)_3$ у необов'язковій присутності AcOH (або за допомогою $NaBH_4$, відповідно) та у присутності підходящого розчиннику, такого як ДХМ, MeOH, ТГФ або їх суміш (або TFE, відповідно), при температурах близько КТ (або близько 35 °C, відповідно) (Схема A1, стадія d (або стадія g, відповідно)).

Схема A1




Сполуки структури A-2 альтернативно можна отримати шляхом відщеплення Boc-захисної групи у підходящих сполуках структури A-4 (наприклад, де $R^5$ являє собою $(C_{1-4})$алкіл, $(C_{2-3})$фторалкіл або $(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен, або т.п.) з використанням підходящої кислоти, такої як HCl або ТФОК, у присутності підходящого розчиннику, такого як діоксан, MeOH або ДХМ, при температурах близько КТ (Схема A1, стадія f).

Відновне алкілування аміну структури BB-24 кетонами структури BB-8 з використанням стандартних умов, таких як обробка за допомогою $NaBH(OAc)_3$ у необов'язковій присутності

AcOH та підходящого розчиннику, такого як ДХМ, MeOH, ТГФ або їх суміш, при температурах близько КТ може забезпечити сполуки структури A-4 (Схема A1, стадія e).

Циклічні сечовини структури A-3 можна отримати за допомогою циклізації діамінів структури A-2 шляхом обробки підходящим агентом переносу карбонільної групи, таким як CDI, у присутності підходящого апротонного розчиннику, такого як MeCN або ТГФ, при температурах між КТ та 80 °C (Схема A1, стадія h).

Алкілування атому азоту, що має вільну валентність, у сполуках структури A-3 підходящим галогенідом структури BB-9, де W являє собою хлор або бром, у присутності підходящої основи, такої як NaH або $K_2CO_3$, та у розчинниках, таких як ТГФ, ДМФА або суміш обох, при температурах між 0 °C та 50 °C може забезпечити сполуки структури Ia.

Альтернативно, алкілування атому азоту, що має вільну валентність, у сполуках структури A-3 можна виконати з використанням умов Міцунобу шляхом обробки підходящим спиртом структури BB-9, де W являє собою гідрокси та, наприклад, (ціанометилен)триалкілфосфорановим реагентом, у присутності підходящого розчиннику, такого як толуол, при температурах близько 110 °C (Схема A1, стадія i).

Сполуки структур Ib, Ic, Id, Ie, If та Ig можна отримати з підходящих попередників структури Ia у відповідності із шляхами синтезу, приведеними на схемі A2 нижче, де вказані сполуки структури Ia можуть нести підходящі захисні групи або функціональні групи, як зазначено у конкретних випадках.

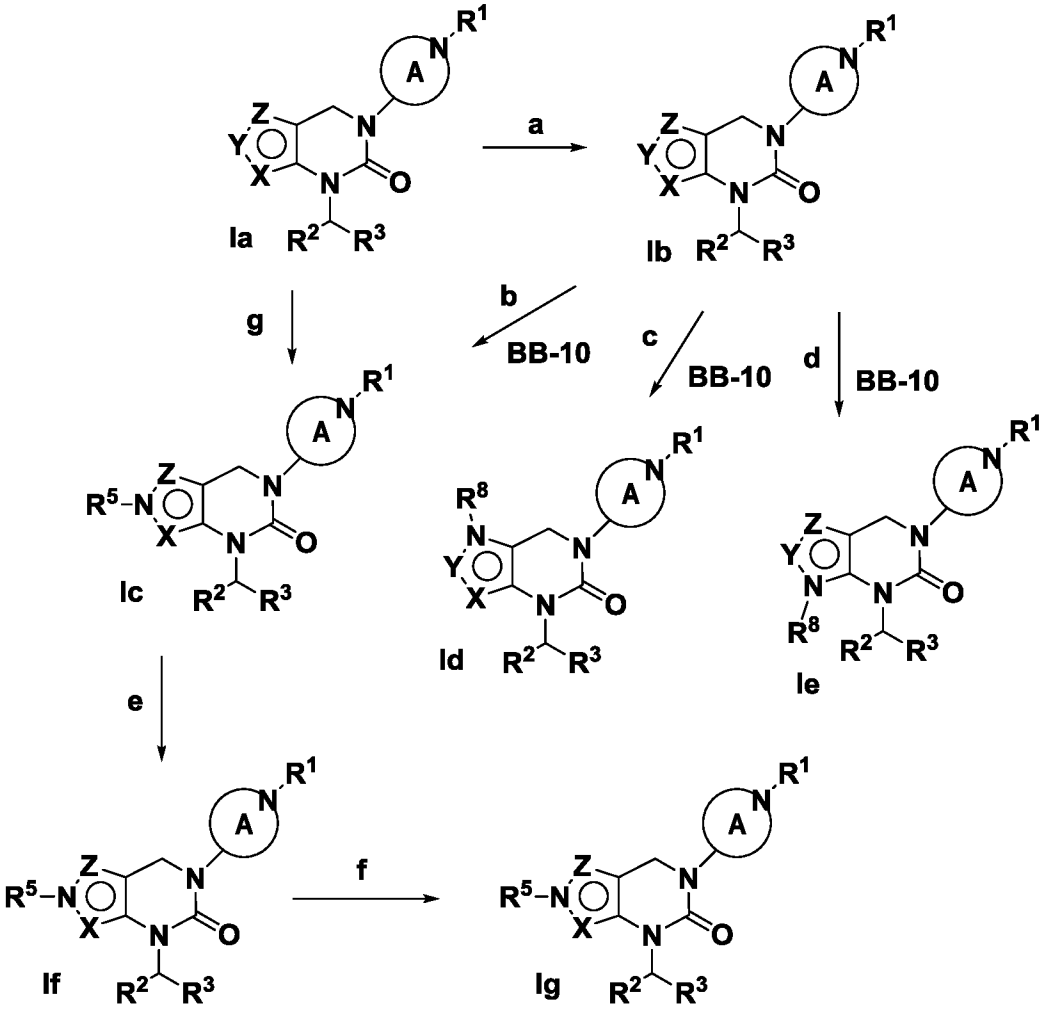
Сполуки структури Ib, де щонайменше два з X, Y або Z являють собою N, можна отримати з відповідних N-SEM похідних сполук структури Ia шляхом відщеплення SEM-захисної групи з використанням, наприклад, підходящої кислоти, такої як ТФОК, у присутності підходящого розчиннику, такого як ДХМ, при температурах близько КТ. Додаткова обробка етилендіаміном у присутності ТГФ як розчиннику при температурах близько 60 °C може бути необхідна для досягнення повного відщеплення SEM-захисної групи (Схема A2, стадія a). Слідом за ТФОК-методикою, додаткова обробка кислотою, такою як HCl, у присутності підходящого спирту, такого як MeOH або EtOH, при температурах близько 70 °C може забезпечити відповідні алкоксиметильні похідні структури Ic (Схема A2, стадія g).

Альтернативно, сполуки структури Ib, де щонайменше два з X, Y або Z являють собою N, можна отримати з відповідних Bn-захищених похідних за допомогою відщеплення Bn-захисної групи у сполуках структури Ia шляхом каталітичного гідрування з використанням підходящого каталізатору, такого як Pd/C, у присутності підходящого розчиннику, такого як EtOH або MeOH, та у атмосфері водню при температурах близько КТ. Перетворення в умовах каталітичного гідрування з переносом водню з використанням, наприклад, форміату амонію, може являти собою альтернативну методику (Схема A2, стадія a).

Альтернативно, сполуки структури Ib, де щонайменше два з X, Y або Z являють собою N, можна отримати з відповідних THP-захищених похідних шляхом відщеплення THP-захисної групи у сполуках структури Ia шляхом обробки підходящою кислотою, такою як ТФОК, у присутності підходящого розчиннику, такого як ДХМ, при температурах близько КТ (Схема A2, стадія a).

Сполуки структури Ic (або Id або Ie, відповідно), де $R^5$ (або $R^8$, відповідно) являє собою метил, можна отримати шляхом обробки метилюючого реагенту, такого як MeI, у присутності підходящої основи, такої як DBU, та підходящого розчиннику, такого як ДМФА, при температурах близько КТ. Обробка за допомогою MeI у присутності $Ag_2CO_3$ як основи та нагрівання у підходящому розчиннику, такому як толуол, при температурах близько 85 °C, може являти собою альтернативну методику (Схема A2, стадія b, c або d).

Схема A2



У сполуках структури Ib, вільну NH групу, яка відповідає X, Y або Z, можна алкілувати шляхом обробки підходящим галогенідом, азиридином, епоксидом або тозилатом структури BB-10 у присутності підходящої основи, такої як NaH, $K_2CO_3$ або $Cs_2CO_3$, та у розчинниках, таких як ТГФ, ДМФА або DMA або їх суміш, при температурах між 0 °C та 150 °C під можливим мікрохвильовим опроміненням із забезпеченням відповідних сполук структури Ic (Схема A2, стадія b, c або d).

Альтернативно, можна використовувати умови Міцунобу шляхом обробки підходящим спиртом структури BB-10 та, наприклад, (ціанометилен)триалкілфосфорановим реагентом у присутності підходящого розчиннику, такого як толуол, при температурах близько 110 °C (Схема A2, стадія b, c або d).

Альтернативно можна застосовувати умови для 1,4-нуклеофільного приєднання шляхом обробки підходящої етил- або метил-2-алкеноатної або 2-нітроалкенової структури BB-10 у присутності підходящої основи, такої як CsF, TEA або $K_2CO_3$, та підходящого розчиннику, такого як ТГФ або ДМФА, при температурах між 0 °C та 60 °C (Схема A2, стадія b, c або d).

Альтернативно, алкоксикарбонілювання (або алкілкарбамілювання, відповідно) можна виконати шляхом обробки підходящим алкілхлорформіатом (або алкілізоціанатом, відповідно) структури BB-10 у присутності підходящої основи, такої як TEA або DIPEA, та підходящого розчиннику, такого як ДХМ або ДМФА, при температурах між 0 °C та КТ. Діалкілкарбамілювання можна виконати шляхом обробки підходящим реагентом переносу карбонільної групи, таким як CDI, та підходящим аміном структури BB-10 у присутності підходящої основи, такої як TEA або DIPEA, та підходящого розчиннику, такого як ТГФ або ДХМ, при температурах близько КТ (Схема A2, стадія b, c або d).

Альтернативно, можна застосовувати умови реакції Чана-Лама шляхом обробки підходящою бороновою кислотою або бороновим ефіром структури BB-10 у присутності підходящого мідь-вмісного каталізатору, такого як $Cu(OAc)_2$, та підходящого ліганду, такого як 2,2'-біпіридил, у присутності підходящої основи, такої як $Na_2CO_3$, та при нагріванні у

підходящому розчиннику, такому як толуол або трифторметилбензол, при температурах між 70 °C та 90 °C (Схема A2, стадія b, c або d).

У випадках, які підходять для решти замісників або функціональних груп у молекулі, сполуки структури If можна отримати зі сполук структури Ic (та далі сполуки структури Ig зі сполук структури If) шляхом звичайного перетворення функціональних груп, наприклад, у межах заміснику $R^5$, як описано нижче (Схема A2, стадія e; далі стадія f):

Функції складних ефірів карбонової кислоти можна відновити шляхом обробки підходящим відновником, таким як $CaBH_4$ (утворений in situ з $NaBH_4$ та $CaCl_2$), у присутності підходящого розчиннику, такого як EtOH, при температурах між -10 °C та КТ з одержанням відповідного первинного спирту.

Нітрильні функції можна відновити шляхом обробки підходящим відновником, таким як $CoBH_4$ (утворений in situ з $NaBH_4$ та $CoCl_2$), у присутності підходящого розчиннику, такого як MeOH, при температурах між 0 °C та КТ; або використовуючи підходящий каталізатор, такий як нікель Ренея, у присутності підходящої основи, такої як аміак, та підходящого розчиннику, такого як MeOH, при температурах між 0 °C та RT, з одержанням відповідного первинного аміну.

Функції складних ефірів карбонової кислоти можна гідролізувати шляхом обробки підходящою основою, такою як LiOH, NaOH або KOH, у присутності води та підходящого розчиннику, такого як ТГФ, MeOH або EtOH або їх суміш, при температурах між КТ та 50 °C. Отриману у результаті карбонову кислоту далі можна піддати сполученню з підходящим аміном шляхом обробки підходящими активуючими реагентами, такими як комбінація EDC.HCl та HOBt, у присутності підходящої основи, такої як DIPEA, та перемішування у підходящому розчиннику, такому як ДХМ або ДМФА або їх суміш, при температурах близько КТ.

Захист з ацеталь-захищених альдегідів можна зняти кислотною обробкою за допомогою водн. HCl у присутності підходящого розчиннику, такого як ТГФ, при температурах між КТ та 70 °C. Отримані у результаті альдегіди далі можна піддати реакції з підходящим реактивом Гриньяра, таким як броміди алкілмагнію, у присутності підходящого розчиннику, такого як ТГФ, при температурах між 0 °C та КТ. Альтернативно, відновне амінування підходящими амінами з використанням умов, таких як обробка за допомогою $NaBH(OAc)_3$ у присутності AcOH (або $NaBH_4$, відповідно), та у присутності підходящого розчиннику, такого як ДХМ, MeOH, ТГФ або їх суміш (або TFE, відповідно), при температурах між КТ та 40 °C може забезпечити відповідні вторинні або третинні аміни.

Замісник, що являє собою хлор, може бути заміщений підходящими амінами у присутності підходящого розчиннику, такого як ДМФА, при температурах близько 70 °C.

Первинний амід можна дегідрувати шляхом обробки підходящим дегідратуючим засобом, таким як реагент Бургесса, у присутності підходящого розчиннику, такого як ДХМ, при температурах близько КТ з одержанням відповідного нітрилу.

Третинний спирт можна дегідрувати шляхом обробки підходящим дегідратуючим засобом, таким як $POCl_3$, у присутності підходящого розчиннику, такого як піридин, та нагрівання при температурах близько 50 °C з одержанням відповідного алкену.

Захист з Boc-захищеного аміну можна зняти шляхом обробки підходящою кислотою, такою як HCl або ТФОК, у присутності підходящого розчиннику, такого як діоксан, MeOH або ДХМ, при температурах близько КТ з вивільненням відповідного вільного аміну.

Захист з тритил-захищеного лактаму можна зняти шляхом обробки підходящою кислотою, такою як ТФОК, у присутності підходящого розчиннику, такого як $H_2O$, при температурах близько 0 °C з вивільненням відповідного вільного лактаму.

Захист з 2-нітробензолсульфоніл-захищеного аміну можна зняти шляхом обробки підходящим тіолом на твердій підкладці, таким як QuadraPure® MPA, у присутності підходящої основи, такої як $Cs_2CO_3$, та нагрівання у підходящому розчиннику, такому як ТГФ, під мікрохвильовим опроміненням при температурах близько 130 °C з одержанням відповідного вільного аміну.

Вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок можна відновити шляхом каталітичного гідрування з використанням підходящого каталізатору, такого як Pd/C, у присутності підходящого розчиннику, такого як EtOAc, MeOH або їх суміш, при температурах близько КТ з одержанням відповідного насиченого зв'язку.

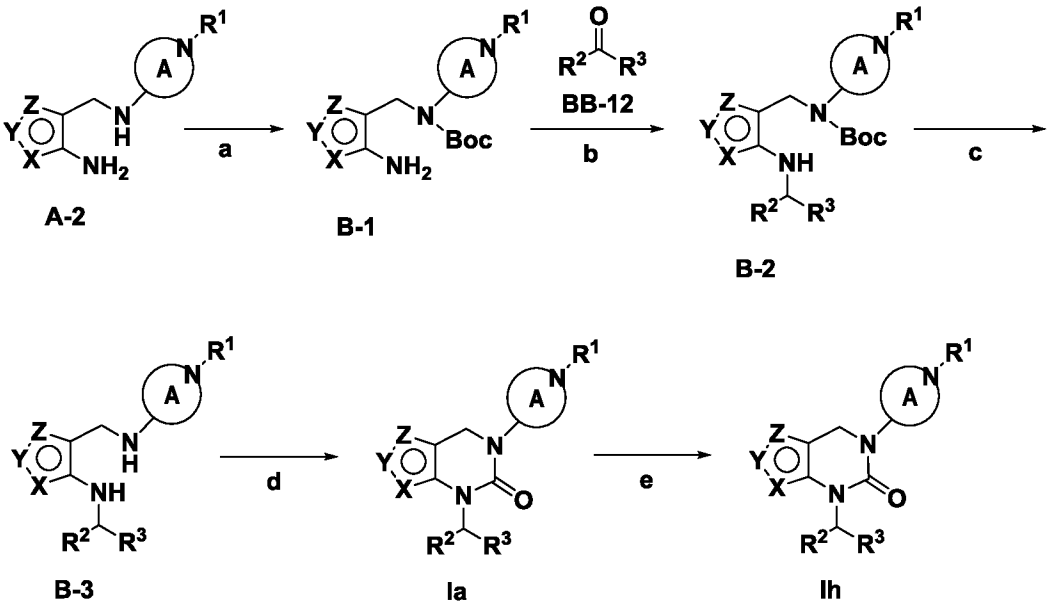
Первинний або вторинний амін можна ацилювати (або алкілсульфонілювати або діалкілсульфамілювати, відповідно) шляхом обробки підходящим ацилхлоридом (або алкілсульфонілхлоридом або діалкілсульфамілхлоридом, відповідно) у присутності підходящої основи, такої як TEA або DIPEA, та підходящого розчиннику, такого як ДХМ або ДМФА, при температурах між 0 °C при КТ. Альтернативно, його можна алкоксикарбонілювати шляхом обробки підходящим хлорформіатним або діалкілдикарбонатним реагентом (або

пентафторфенілкарбонатним реагентом, відповідно) у присутності підходящої основи, такої як TEA або DIPEA, та підходящого розчиннику, такого як ДХМ (або ДМФА, відповідно), при температурах між 0 °C при КТ (або між КТ та 110 °C, відповідно). Альтернативно, його можна діалкілкарбамілювати шляхом обробки підходящим реагентом переносу карбонільної групи, таким як CDI, та підходящим аміном у присутності підходящої основи, такої як TEA або DIPEA, та підходящого розчиннику, такого як ТГФ або ДХМ, при температурах близько КТ. Альтернативно, його можна алкілувати шляхом відновного алкілування альдегідами з використанням стандартних умов, таких як обробка за допомогою $NaBH(OAc)_3$ у присутності AcOH та у присутності підходящого розчиннику, такого як ДХМ, MeOH, ТГФ або їх суміш, при температурах між КТ та 40 °C. Альтернативно, алкілування можна виконати шляхом обробки підходящим галогенідом у присутності підходящої основи, такої як DIPEA, та каталітичної кількості KI та нагрівання у підходящому розчиннику, такому як ДМФА, під можливим мікрохвильовим опроміненням при температурі між 110 °C та 150 °C. Альтернативно, первинний або вторинний амін можна ввести у реакцію ароматичного нуклеофільного заміщення з підходящим (гетеро)ароматичним галогенідом у присутності підходящої основи, такої як DIPEA або $K_2CO_3$, та при перемішуванні у підходящому розчиннику, такому як ДМСО, при температурах між КТ та 110 °C. Альтернативно, ароматичне нуклеофільне заміщення можна виконати за допомогою активації підходящого (гетеро)ароматичного спирту відповідної структури за допомогою PyBOP у присутності підходящої основи, такої як DIPEA, у розчинниках, таких як ДМФА, при температурах близько КТ.

Спирт можна перетворити у первинний амін, слідуючи двостадійній методиці: (i) умови Міцунобу з утворенням фталімідної проміжної сполуки шляхом обробки фталімідом та, наприклад, (ціанометилен)триалкілфосфорановим реагентом, та нагрівання у підходящому розчиннику, такому як толуол, при температурах близько 110 °C та (ii) розщеплення фталіміду шляхом обробки гідразингідратом у присутності підходящого розчиннику, такого як EtOH, при температурі близько 80 °C з вивільненням відповідного первинного аміну.

Сполуки структури Ia та Ih додатково можна отримати у відповідності з шляхами синтезу, приведеними на схемі B нижче.

Схема B




Сполуки структури B-1, де жоден з X, Y та Z не являє собою NH, та $R^1$ не являє собою Boc, можна отримати шляхом обробка амінів структури A-2, де жоден з X, Y та Z не являє собою NH, та $R^1$ не являє собою Boc, Boc-ангідридом у присутності підходящої основи, такої як TEA або DIPEA, у підходящому розчиннику, такому як ДХМ або ТГФ, при температурах між 0 °C та КТ (Схема B, стадія a).

Відновне алкілування амінів структури B-1 альдегідами або кетонами структури BB-12 з використанням стандартних умов, таких як обробка за допомогою $NaBH(OAc)_3$ у присутності AcOH (або $NaBH_4$, відповідно) та у присутності підходящого розчиннику, такого як ДХМ, MeOH, ТГФ або їх суміш (або TFE, відповідно), при температурах між КТ та 40 °C може забезпечити сполуки структури B-2 (Схема B, стадія b).

Відщеплення Boc-захисної групи у сполуках структури B-2, де $R^1$ не являє собою Boc, можна виконати шляхом обробки підходящою кислотою, такою як HCl або ТФОК, у присутності підходящого розчиннику, такого як діоксан, MeOH або ДХМ, при температурах близько КТ з одержанням діамінів структури B-3 (Схема B, стадія c).

Циклічні сечовини структури Ia можна отримати шляхом циклізації сполуки структури B-3 за допомогою обробки підходящим агентом переносу карбонільної групи, таким як CDI, DSC або фосген, у присутності підходящого апротонного розчиннику, такого як MeCN, при температурах близько 80 °C (Схема B, стадія d).

Каталітичне дейтерування (гетеро)арильних груп, які заміщені одним атомом брому або хлору, з використанням підходящого каталізатору, такого як Pd/C, у присутності підходящого розчиннику, такого як EtOAc, $CD_3OD$ або їх суміш, у атмосфері дейтерію при температурах близько КТ може забезпечити відповідні монодейтеровані (гетеро)арильні групи (Схема B, стадія e).

Гетероарильні групи, які заміщені одним атомом фтору у орто-положенні до кільцевого атому азоту, можна отримати за реакцією ароматичного нуклеофільного заміщення з використанням CsF на відповідній хлоргетероарильній групі у присутності підходящого розчиннику, такого як ДМСО, під можливим мікрохвильовим опроміненням при температурах близько 100 °C (Схема B, стадія e).

Алкільовані (гетеро)арильні групи отримують шляхом крос-сполучення за Сузукі підходящого ароматичного хлориду з ($C_1$-$C_4$)-алкілбороновою кислотою або бороксином у присутності підходящого паладієвого каталізатору, такого як $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ або PEPPSI-IPr, у присутності підходящої основи, такої як $K_2CO_3$, та при нагріванні у підходящому розчиннику, такому як діоксан, при температурах близько 100 °C (Схема B, стадія e).

Реакція ароматичного нуклеофільного заміщення з використанням алкоксидів натрію (або підходящих амінів) на підходящих (гетеро)арильних групах, наприклад гетероарильних групах, які заміщені одним атомом хлору у орто-положенні до азоту, у присутності відповідного спирту як розчиннику (або у присутності підходящого розчиннику, такого як MeOH, відповідно) при температурах близько 80 °C (або при температурах між 80 °C та 150 °C під мікрохвильовим опроміненням, відповідно) може забезпечити, наприклад, сполуки структури Ih, де $R^2$ являє собою моно-, ди- або тризаміщений 5- або 6-членний гетероарил, який заміщений одним ($C_{1-4}$)алкокси замісником (або $R^{21a}R^{21b}N$-) (Схема B, стадія e).

Алкілування вільної ароматичної гідрокси групи, наприклад, у сполуках структури Ia, де $R^2$ являє собою феніл або 5- або 6-членний гетероарил, який є заміщеним однією гідрокси групою, за допомогою підходящого алкілгалогеніду, циклоалкілгалогеніду ($C_{3-6}$)циклоалкіл-($C_{0-3}$)алкілгалогенід, де ($C_{3-6}$)циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню, у присутності підходящої основи, такої як NaH або $K_2CO_3$, та у розчинниках, таких як ТГФ, ДМФА або їх суміш, при температурах між 0 °C та 150 °C та під можливим мікрохвильовим опроміненням може альтернативно забезпечити відповідні сполуки структури Ih. Альтернативно, можна використовувати умови Міцунобу, виконуючи обробку, наприклад, (ціанометилен)триалкілфосфорановим реагентом у присутності підходящого розчиннику, такого як толуол, при температурах близько 110 °C (Схема B, стадія e).

Сполуки структур Ia та Ii, та Ij можна отримати у відповідності з шляхом синтезу, приведеним на схемі C нижче.

Сполуки структури C-1 можна отримати шляхом відновного амінування підходящих альдегідів структури BB-14 (або кетонів структури BB-13, відповідно) підходящими амінами структури BB-15 (або діамінами структури BB-5, відповідно) з використанням стандартних умов, як викладено вище. Альтернативно як відновник можна використовувати $NaBH_4$ у присутності TFE як розчиннику при температурах близько 40 °C у відповідності з Synthesis, 2011, 3, 490-496 (Схема C, стадія b (або стадія a, відповідно).

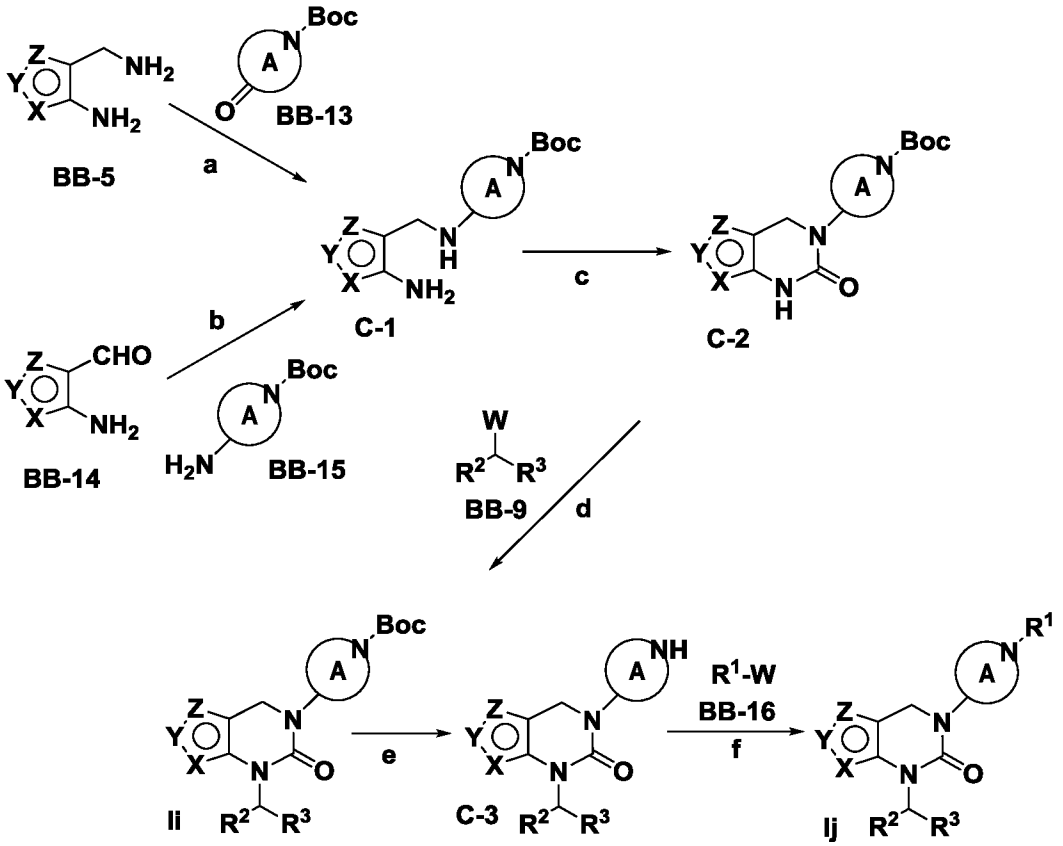
Альтернативно, сполуки структури C-1 можна отримати за допомогою двостадійної методики: (i) відновне амінування підходящих альдегідів структури BB-4 підходящими амінами структури BB-15 з використанням стандартних умов, як викладено вище, та (ii) наступне відновлення нітрогрупи у проміжних сполуках структури C-4 з використанням стандартних умов, таких як каталітичне гідрування з підходящим каталізатором, таким як Pd/C, у підходящому розчиннику, такому як EtOAc або EtOH, або їх суміш (Схема C, стадії g та h).

Циклічні сечовини структури C-2 можна отримати шляхом циклізації сполуки структури C-1 за допомогою обробки підходящим агентом переносу карбонільної групи, таким як CDI, у присутності підходящого апротонного розчиннику, такого як MeCN, при температурах близько КТ (Схема C, стадія c).

Алкілування атому азоту, що має вільну валентність, у сполуках структури C-2 можна виконати підходящим галогенідом структури BB-9, де W являє собою хлор або бром; або з використанням умов Міцунобу, як викладено вище (Схема C, стадія d).

Відщеплення Boc-захисної групи у сполуках структури Ii можна виконати, як викладено вище, з одержанням амінів структури C-3 (Схема C, стадія e).

Схема C



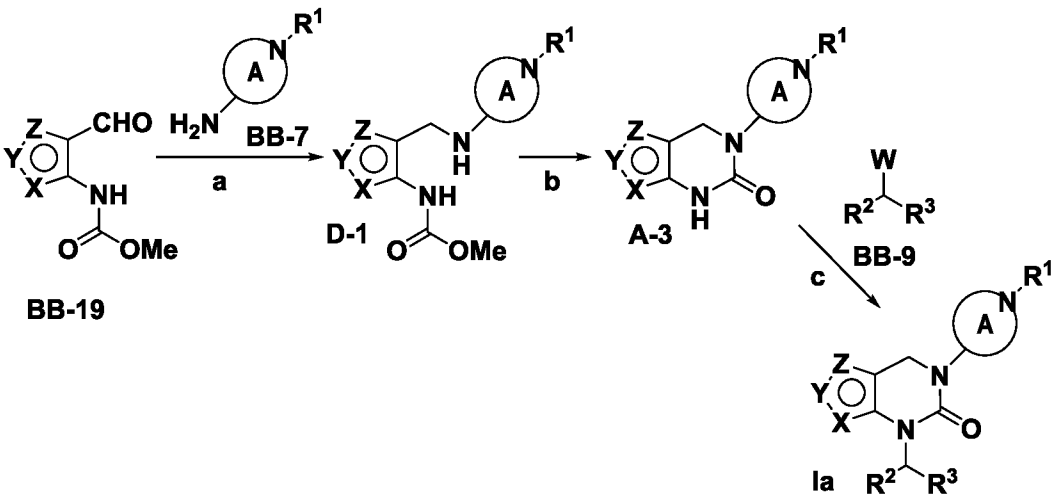

Сполуки структури Ij можна отримати шляхом крос-сполучення за Бухвальдом-Хартвигом галогенідів структури BB-16, де W являє собою йод, бром або хлор, з амінами структури C-3 у присутності підходящого паладієвого каталізатору, такого як $Pd_2(dba)_3$, та підходящого ліганду, такого як BINAP, у присутності підходящої основи, такої як трет-бутоксид натрію, та при нагріванні у підходящому розчиннику, такому як толуол, при температурах між 100 °C та 110 °C (Схема C, стадія f).

Реакція ароматичного нуклеофільного заміщення з використанням амінів структури C-3 на підходящих активованих галогенідах структури BB-16, де W являє собою хлор або фтор, у присутності підходящої основи, такої як $K_2CO_3$ або CsF, та при нагріванні у підходящому розчиннику, такому як ДМСО, під можливим мікрохвильовим опроміненням при температурах між 100 °C та 130 °C може альтернативно забезпечити сполуки структури Ij (Схема C, стадія f).

Сполуки структури Ij альтернативно можна отримати слідуючи тристадійній методиці: (i) реакція ароматичного нуклеофільного заміщення з використанням амінів структури C-3 на активованих галогенідах структури BB-16, де W являє собою фтор або хлор, яка заміщена, наприклад, однією формільною групою у орто-положенні до атому галогену W, у присутності підходящої основи, такої як CsF або $K_2CO_3$, та при нагріванні у підходящому розчиннику, такому як ДМСО, під мікрохвильовим опроміненням при температурах між 60 °C та 150 °C та (ii) наступне декарбонілювання шляхом обробки підходящою кислотою, такою як толуол-4-сульфонова кислота, у присутності підходящого розчиннику, такого як MeOH, під можливим мікрохвильовим опроміненням при температурах близько 120 °C та (iii) наступне хлорування шляхом обробки хлоруючим реагентом, таким як NCS, у присутності підходящого розчиннику, такого як ТГФ, при температурах близько КТ (Схема C, стадія f).

Альтернативно, сполуки структури Ia можна отримати у відповідності зі схемою D, приведеною нижче.

Схема D




Сполуки структури D-1 можна отримати шляхом відновного амінування підходящих альдегідів структури BB-19 підходящими амінами структури BB-7 з використанням стандартних умов, як викладено вище (Схема D, стадія a).

Нагрівання сполук структури D-1 у підходящому розчиннику, такому як ДМФА, під мікрохвильовим опроміненням при температурах близько 120 °C може альтернативно забезпечити сполуки структури A-3 (Схема D, стадія b).

Алкілування атому азоту, що має вільну валентність, у сполуках структури A-3 (Схема D, стадія c) описана на Схемі A1 (стадія i).

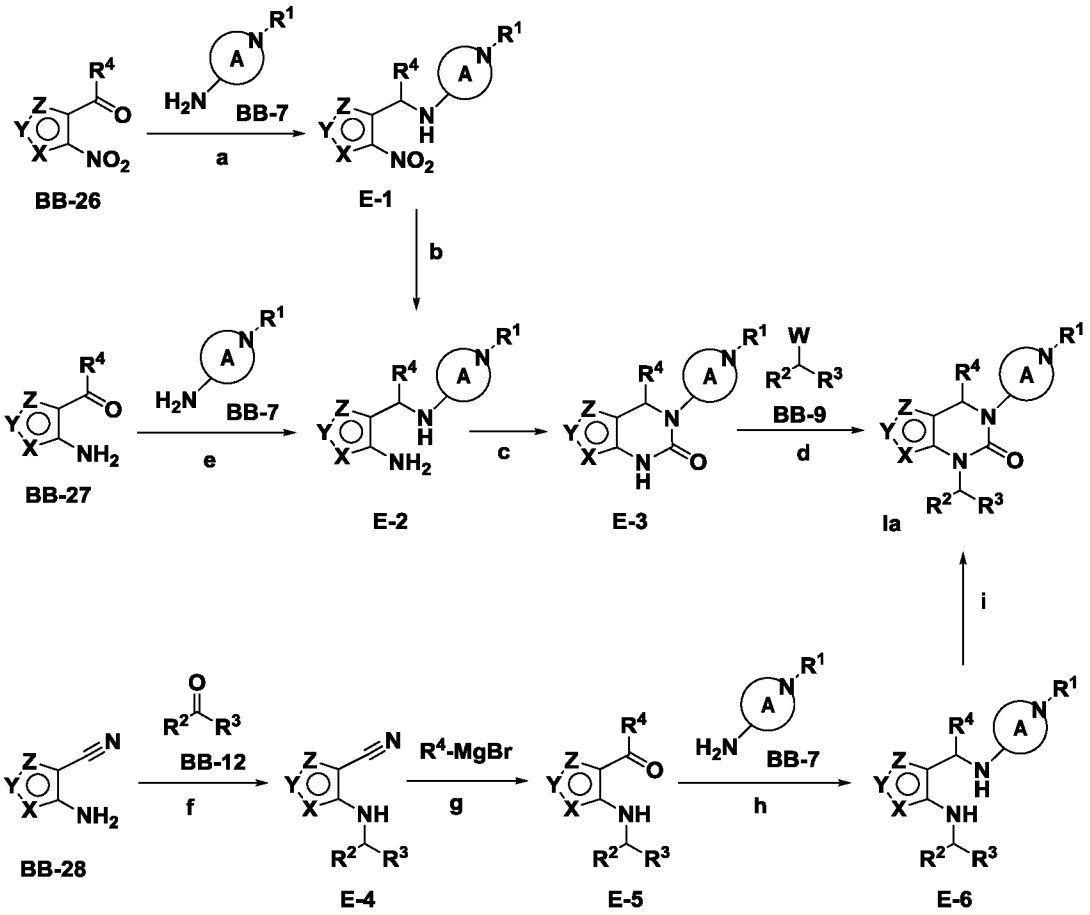
Альтернативно, сполуки структури Ia, які являють собою сполуки формули (I), де $R^4$ являє собою $C_{1-4}$-алкіл, можна отримати у відповідності зі схемою E, приведеною нижче.

Сполуки структури E-1 (або E-2, відповідно) можна отримати шляхом відновного амінування підходящих кетонів структури BB-26 (або BB-27, відповідно) підходящими амінами структури BB-7 з використанням стандартних умов, як викладено вище. Альтернативно, можна застосовувати двостадійну методику: (i) конденсація підходящих кетонів структури BB-26, де $R^4$ являє собою ($C_{1-4}$)алкіл, з амінами структури BB-7 у присутності ізопропоксиду титану(IV) при температурах близько КТ та (ii) наступне відновлення проміжної сполуки шляхом обробки за допомогою $NaBH_4$ у присутності підходящого розчиннику, такого як EtOH, ТГФ або їх суміш, при температурах між -15 °C та КТ (Схема E, стадія a (або стадія e, відповідно)).

Наступна послідовність реакцій для одержання сполук структури Ia (Схема E, стадії b, c та d) подібна послідовності, вже описаній на Схемі A1 (стадії b, h та i).

Сполуки структури E-4 (або E-7, відповідно) можна отримати, слідуючи двостадійній методиці: (i) конденсація підходящих альдегідів або кетонів структури BB-12 з амінами структури BB-28 (або BB-34, відповідно) у присутності AcOH та підходящого розчиннику, такого як ТГФ або MeOH, при температурах між КТ та 60 °C та (ii) наступне відновлення проміжної сполуки - іміну шляхом обробки за допомогою $NaBH_4$ при температурах між 0 °C та КТ (Схема E, стадія f (або стадія j, відповідно)).

Схема E




Приєднання підходящого реактиву Гриньяра структури $R^4$-MgBr, наприклад, де $R^4$ являє собою ($C_{1-4}$)алкіл, до нітрилів структури E-4 у присутності підходящого апротонного розчиннику, такого як ТГФ, при температурах між 0 °C та КТ з наступним кислотним гідролізом може забезпечити відповідні кетони структури E-5 (Схема E, стадія g).

Альтернативно, сполуки структури E-5 можна отримати шляхом крос-сполучення за Хеком галогенідів структури E-7 (або E-8, відповідно) з бутилвініловим ефіром або етил 1-пропеніловим ефіром у присутності підходящого паладієвого каталізатору, такого як $Pd(OAc)_2$, у комбінації з 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропаном або 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфенілом як лігандом, у присутності підходящої основи, такої як $K_2CO_3$, та при нагріванні у підходящому розчиннику, такому як суміш ДМФА та $H_2O$ або MeCN при температурах близько 100 °C. Наступна обробка кислотою, такою як HCl, може вивільнити кетон (Схема E, стадія m (або стадія n, відповідно).

Сполуки структури E-6 можна отримати, слідуючи двостадійній методиці: (i) конденсація підходящих кетонів структури E-5 (або E-10, відповідно), наприклад, де $R^4$ являє собою ($C_{1-4}$)алкіл, з амінами структури BB-7 у присутності ізопропоксиду титану(IV) при температурах близько КТ та (ii) наступне відновлення проміжної сполуки шляхом обробки за допомогою $NaBH_4$, як викладено вище (Схема E, стадія h (або стадія q, відповідно)).

Циклізація сполук структури E-6 шляхом обробки підходящим агентом переносу карбонільної групи, таким як DSC або CDT, необов'язково у присутності підходящої основи, такої як TEA, та у підходящому апротонному розчиннику, такому як ДХМ або MeCN, при температурах між КТ та 80 °C може альтернативно забезпечити сполуки структури Ia (Схема E, стадія i).

Сполуки структури E-8, де Y являє собою N-THP, можна отримати шляхом обробки сполук структури E-7, де Y являє собою NH, 3,4-дигідро-2H-піраном у присутності каталітичної кількості TsOH та підходящого розчиннику, такого як ДХМ, при температурах близько 40 °C (Схема E, стадія k).

THP-захисну групу у сполуках структури E-5, де Y являє собою N-THP, можна відчепити шляхом обробки підходящою кислотою, такою як ТФОК, у присутності підходящого розчиннику, такого як ДХМ, при температурах близько КТ з вивільненням сполук структури E-9, де Y являє собою NH (Схема E, стадія o).

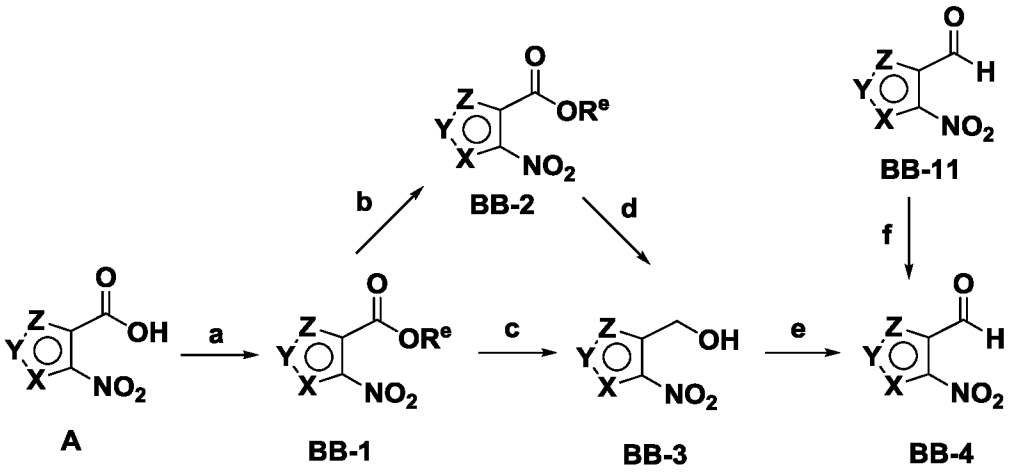
Умови реакції Чана-Лама можна застосовувати до сполук структури E-9, де Y являє собою NH, шляхом обробки підходящою бороновою кислотою або бороновим ефіром структури BB-10 у присутності підходящого мідь-вмісного каталізатору, такого як $Cu(OAc)_2$, та підходящого ліганду, такого як 2,2'-біпіридил, у присутності підходящої основи, такої як $Na_2CO_3$ та при нагріванні у підходящому розчиннику, такому як толуол, при температурах між 70 °C та 90 °C (Схема E, стадія p).

Якщо альдегіди структури BB-4 не є комерційно доступними, їх можна отримати у відповідності зі схемою F, приведеною нижче.

Складні ефіри структури BB-1, де $R^e$ являє собою метил (або етил, відповідно) можна отримати шляхом етерифікації карбонових кислот структури A за допомогою обробки сильною кислотою, такою як $H_2SO_4$ або HCl (яка може бути утворена in situ з AcCl та MeOH (або EtOH, відповідно)), та при нагріванні у підходящому спирті, такому як MeOH (або EtOH, відповідно) при температурах близько 80 °C (Схема F, стадія a).

Виконання захисту структурних елементів структури BB-1, наприклад, шляхом обробки за допомогою SEM-Cl у присутності підходящої основи, такої як TEA або DIPEA, та у присутності підходящого розчиннику, такого як ДХМ, при температурах між 0 °C та КТ може забезпечити відповідні сполуки структури BB-2, де один з X, Y або Z являє собою N-SEM (Схема F, стадія b).

Схема F



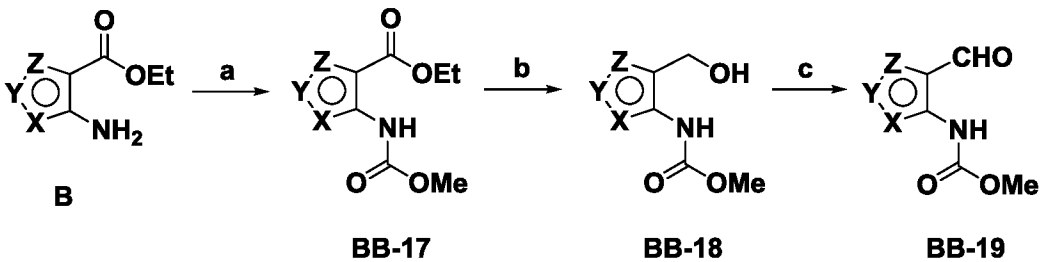

Відновлення складних ефірів карбонових кислот структури BB-1 або BB-2 можна виконати, наприклад, шляхом обробки підходящим відновником, таким як $NaBH_4$ або $CaBH_4$ (утвореним in situ з $NaBH_4$ та $CaCl_2$) у присутності підходящого розчиннику, такого як MeOH, EtOH або ТГФ або їх суміш, при температурах між 0 °C та КТ з одержанням спиртів структури BB-3 (Схема F, стадія c та d).

Окислення первинних спиртів структури BB-3 шляхом обробки підходящим окисником, таким як $MnO_2$, у присутності підходящого розчиннику, такого як ДХМ, при температурах між КТ та 45 °C може забезпечити альдегіди структури BB-4 (Схема F, стадія e).

Альтернативно, альдегіди структури BB-4 можна отримати шляхом виконання захисту структурних елементів структури BB-11, де один з X, Y або Z являє собою NH, підходящою захисною групою. Обробка, наприклад, за допомогою SEM-Cl за стандартних умов забезпечує структурні елементи структури BB-4, де один з X, Y або Z являє собою N-SEM (Схема F, стадія f).

Якщо альдегіди структури BB-19 не є комерційно доступними, їх можна отримати у відповідності зі схемою G, приведеною нижче.

Схема G




Карбамати структури BB-17 можна отримати шляхом обробки підходящих амінів структури B (у випадку, якщо жоден з X, Y та Z не являє собою NH) метилхлорформіатом у присутності

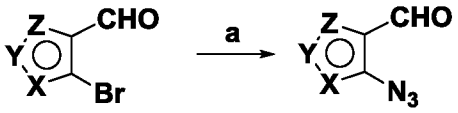
підходящої основи, такої як TEA або DIPEA, каталітичних кількостей DMAP, та у підходящому розчиннику, такому як MeCN, ДХМ або ДМФА, при температурах між 0 °C та КТ (Схема G, стадія a).

Відновлення складноефірної функції у структурних елементах структури BB-17 можна виконати, наприклад, шляхом обробки підходящим відновником, як викладено вище, з одержанням спиртів структури BB-18 (Схема G, стадія b).

Окислення первинних спиртів структури BB-18 шляхом обробки підходящим окисником, таким як $MnO_2$, як викладено вище, може забезпечити альдегіди структури BB-19 (Схема G, стадія c).

Якщо альдегіди структури BB-20 не є комерційно доступними, їх можна отримати у відповідності зі схемою H, приведеною нижче.

Схема H



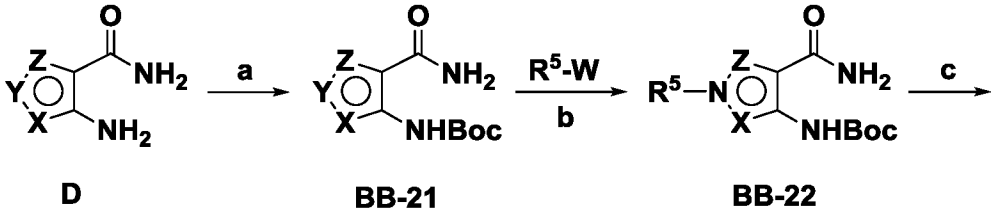

C BB-20

Реакція ароматичного нуклеофільного заміщення з використанням азиду натрію на підходящих активованих бромідах структури C у присутності підходящого розчиннику, такого як ДМСО, при температурах близько КТ може забезпечити альдегіди структури BB-20 (Схема H, стадія a).

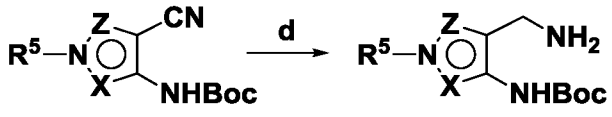
Якщо аміни структури BB-24 не є комерційно доступними, їх можна отримати у відповідності зі схемою I, приведеною нижче.

Структурні елементи структури BB-21 можна отримати шляхом обробки амінів структури D, де один з X, Y або Z являє собою NH та два інших являють собою N, за допомогою $Boc_2O$ у присутності підходящої основи, такої як TEA або DIPEA, у підходящому розчиннику, такому як ТГФ або ДХМ, при температурах між 0 °C та КТ (Схема I, стадія a). Алкілування структурних елементів структури BB-21, де один з X, Y або Z являє собою NH, та два інших являють собою N, підходящими галогенідами структури $R^5$-W, де W являє собою хлор, бром або йод, з використанням викладених вище умов, може забезпечити структурні елементи структури BB-22 (Схема I, стадія b). Дегідратація первинних амідів структури BB-22 шляхом обробки, наприклад, реагентом Бургесса у підходящому розчиннику, такому як ДХМ, при температурах близько КТ може забезпечити нітрили структури BB-23 (Схема I, стадія c). Відновлення нітрилів структури BB-23 з використанням стандартних умов реакції для нікелю Ренея може забезпечити аміни структури BB-24 (Схема I, стадія d).

Схема I



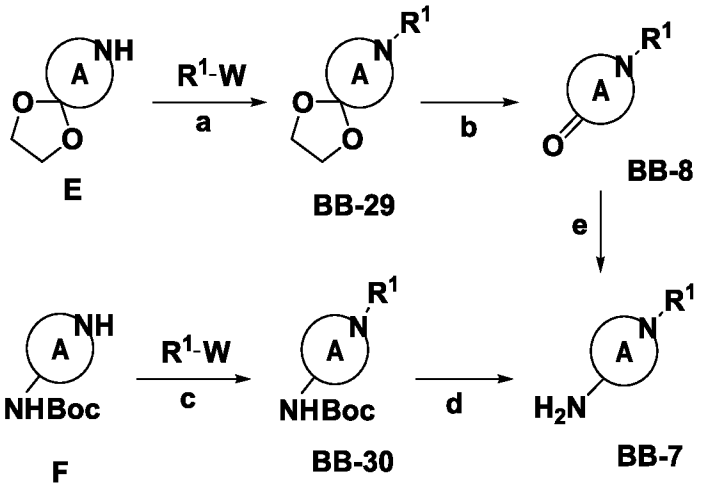

D BB-21 BB-22




BB-23 BB-24

Якщо аміни структури BB-7 та кетони структури BB-8 не є комерційно доступними, їх можна отримати у відповідності зі шляхами синтезу, приведеними на схемі J нижче.

Схема J




Структурні елементи структури BB-29 можна отримати шляхом стандартного крос-сполучення за Бухвальдом-Хартвігом галогенідів структури $R^1$-W, де W являє собою йод, бром або хлор, з амінами структури E (Схема J, стадія a). Альтернативно, структурні елементи структури BB-29 можна отримати шляхом стандартного ароматичного нуклеофільного заміщення з використанням амінів структури E на активованих галогенідах структури $R^1$-W, де W являє собою фтор або хлор (Схема J, стадія a). Розщеплення кетальної захисної групи у структурних елементах структури BB-29 за допомогою кислотного гідролізу у присутності підходящої кислоти, такої як водн. HCl, та нагрівання у підходящому розчиннику, такому як ТГФ, при температурах близько 70 °C може забезпечити кетони структури BB-8 (Схема J, стадія b). Структурні елементи структури BB-30 можна отримати шляхом стандартного ароматичного нуклеофільного заміщення з використанням амінів структури F на активованих галогенідах структури $R^1$-W, де W являє собою фтор або хлор (Схема J, стадія c).

Альтернативно, структурні елементи структури BB-30, де $R^1$ являє собою моно-, ди- або тризаміщений феніл, який заміщений однією метильною групою у орто-положенні до з'єднуючого атому азоту, можна отримати слідуючи чотиристадійній методиці: (i) реакція ароматичного нуклеофільного заміщення з використанням амінів структури F на галогенідах структури $R^1$-W, де W являє собою фтор або хлор та $R^1$ являє собою підходящий моно- або дизаміщений феніл, який заміщений однією формільною групою у орто-положенні до атому галогену W, у присутності підходящої основи, такої як $K_2CO_3$, та при нагріванні у підходящому розчиннику, такому як ДМСО, при температурах між 100 °C та 120 °C та (ii) наступне відновлення бензальдегідної похідної шляхом обробки підходящим відновником, таким як $NaBH_4$, у присутності підходящого розчиннику, такого як MeOH, при температурах між 0 °C та КТ та (iii) наступне ацетилювання отриманого у результаті бензилового спирту шляхом обробки ацетилхлоридом у присутності підходящої основи, такої як TEA, та у підходящому розчиннику, такому як ДХМ, при температурах між 0 °C та КТ та (iv) кінцеве каталітичне гідрування отриманого у результаті складного бензилового ефіру з використанням підходящого каталізатору, такого як Pd/C, у присутності підходящого розчиннику, такого як EtOAc, MeOH або їх суміш, при температурах близько КТ (Схема J, стадія c).

Альтернативно, структурні елементи структури BB-30, де $R^1$ являє собою моно- або дизаміщений феніл або піридин, який заміщений однією дифторметильною групою у орто-положенні до з'єднуючого атому азоту, можна отримати слідуючи двостадійній методиці: (i) реакція ароматичного нуклеофільного заміщення з використанням амінів структури F на галогенідах структури $R^1$-W, де W являє собою фтор або хлор та $R^1$ являє собою підходящий моно- або дизаміщений феніл або піридин, який заміщений однією формільною групою у орто-положенні до атому галогену W, як викладено вище, та (ii) наступне дифторування бензальдегідної похідної шляхом обробки підходящим фторуючим реагентом, таким як трифторид біс(2-метоксиетил)аміносірки, у присутності підходящого розчиннику, такого як ДХМ, при температурах близько КТ (Схема J, стадія c). Альтернативна послідовність реакцій може забезпечити сполуки структури BB-30, де $R^1$ являє собою моно- або дизаміщений феніл, який заміщений одним атомом галогену у орто-положенні до з'єднуючого атому азоту. Тристадійна методика є наступною: (i) реакція ароматичного нуклеофільного заміщення з використанням амінів структури F на галогенідах структури $R^1$-W, де W являє собою фтор або хлор та $R^1$ являє собою підходящий моно- або дизаміщений феніл, який заміщений однією нітро групою у орто-положенні до атому галогену W, як викладено вище, та (ii) наступне відновлення нітрогрупи до

аміногрупи, як викладено вище, та (iii) наступна реакц. Зандмейєра для введення атому галогену з використанням стандартних умов. Додаткову реакцію крос-сполучення за Сузукі або Кумада можна використовувати для введення ($C_{1-4}$)алкільної або ($C_{3-6}$)циклоалкільної групи на місце атому галогену (Схема J, стадія c).

Відщеплення Boc-захисної групи у структурних елементах структури BB-30 можна виконати з одержанням амінів структури BB-7 (Схема J, стадія d).

Перетворення кетонів структури BB-8 у аміни структури BB-7 можна виконати шляхом відновного амінування, наприклад, водн. аміаком в умовах каталітичного гідрування, з використанням підходящого каталізатору, такого як Pd/C, у присутності підходящого розчиннику, такого як діоксан, при температурах близько КТ (Схема J, стадія e).

Коли сполуки формули (I) отримують у формі сумішей енантіомерів, енантіомери можна розділити з використанням методів, відомих спеціалісту у даній галузі техніки: наприклад, за допомогою утворення та розділення діастереомерних солей або за допомогою ВЕРХ на хіральній нерухомій фазі, такій як Regis Whelk-O1(R, R) (10 мкм) колонка, колонка Daicel ChiralCel OD-H (5-10 мкм), або колонка Daicel ChiralPak IA (10 мкм), IC (5 мкм) або AD-H (5 мкм). Типові умови хіральної ВЕРХ є такими, як розкрито у експериментальній частині нижче.

Наступні приклади приведені для ілюстрації винаходу. Ці приклади є тільки ілюстративними та не повинні розглядатися як обмежуючі винахід яким-небудь чином.

Експериментальна частина

I. Хімія

Усі температури вказані у °C. Комерційно доступні вихідні речовини використовували у тому вигляді, як вони були отримані, без додаткового очищення.

Визначення характеристик сполук

Сполуки, описані у винаході, характеризували даними РХ-МС (час утримання $t_R$ приведено у хвил.) та/або ЯМР з використанням умов, описаних нижче.

Аналітична РХ-МС:

РХ-МС (Метод I): система Waters Acquity UPLC i-Class з насосом для двокомпонентних сумішей Waters i-Class BSM, МС детектором Thermo MSQ Plus та ФДМ детектором Waters Acquity.

Елюенти (кислі умови): A: $H_2O$+0,04 % ТФОК; B: MeCN; градієнт: 5 % B→95 % B; час запису хроматограми: 1,2 хвил.; потік: 0,8 мл/хвил.; детектування: УФ/Видим. + МС

Колонка Agilent Zorbax RRHD SB-aq, 2,1×50 мм, 1,8 мкм.

РХ-МС (Метод II): система Dionex Ultimate 3000 з насосом для двокомпонентних сумішей Dionex HPG-3200RS, МС детектором Thermo MSQ Plus та ФДМ детектором Dionex DAD-3000RS.

Елюенти (кислі умови): A: $H_2O$+0,04 % ТФОК; B: MeCN; градієнт: 5 % B→95 % B; час запису хроматограми: 1,5 хвил.; потік: 4,5 мл/хвил.; детектування: УФ/Видим. + МС

Колонка Agilent Zorbax SB-aq, 4,6×50 мм, 3,5 мкм.

РХ-МС (Метод III): система Dionex Ultimate 3000 з насосом для двокомпонентних сумішей Dionex HPG-3200SD, МС детектором Thermo MSQ Plus та ФДМ детектором Dionex DAD-3000RS.

Елюенти (основні умови): A: $H_2O$+13 ммоль/л $NH_4OH$; B: MeCN; градієнт: 5 % B→95 % B; час запису хроматограми: 1,9 хвил.; потік: 1,6 мл/хвил.; детектування: УФ/Видим. + МС

Колонка Waters BEH $C_{18}$, 3,0×50 мм, 2,5 мкм.

РХ-МС (Метод IV): система Waters Acquity UPLC i-Class з насосом для двокомпонентних сумішей Waters i-Class BSM, МС детектором Thermo MSQ Plus та ФДМ детектором Waters Acquity.

Елюенти (основні умови): A: $H_2O$+13 ммоль/л $NH_4OH$; B: MeCN; градієнт: 5 % B→95 % B; час запису хроматограми: 1,9 хвил.; потік: 0,8 мл/хвил.; детектування: УФ/Видим. + МС

Колонка Waters BEH $C_{18}$, 2,1×50 мм, 2,5 мкм.

Спектроскопія ЯМР:

Спектрометр Bruker Avance HD, оснащений магнітом 500 МГц Ultrashield™ та 5 мм кріозондом DCH, або спектрометр Bruker Avance II, оснащений магнітом 400 МГц Ultrashield™ та 5 мм голівкою зонду BBO. Хімічні зсуви (δ) представлені у мільйонних частинах (м.ч.) відносно протонних резонансів, що виникають у результаті неповного дейтерування розчиннику для ЯМР, наприклад, для диметилсульфоксиду δ (H) 2,49 м.ч., для хлороформу δ (H) 7,24 м.ч. Скорочення s, d, t, q та m відносяться до синглету, дублету, триплету, квартету, мультиплету, відповідно, та br відноситься до широкого (сигналу). Константи взаємодії J представлені у Гц.

Очищення сполук

Сполуки очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та/або преп. РХ-МС з використанням умов, описаних нижче.

Колонкова хроматографія

Колонкову хроматографію (КХ) виконували з використанням попередньо заправлених картриджів (SNAP Ultra™, SNAP KP-SIL™, SNAP KP-NH™, Isolute™ Silica II або Isolute™ $NH_2$) від Biotage.

Препаративна РХ-МС:

ВЕРХ насос Gilson 333/334 Prep-Scale, оснащений автодозатором Gilson LH215, дегазатором Dionex SRD-3200, підживлюючим насосом Dionex ISO-3100A, ДМД детектором Dionex DAD-3000 та одноквадрупольним МС детектором Thermo MSQ Plus. Потік: 75 мл/хвил… Детектування: УФ/Видим. та/або МС.

Додаткова інформація стосовно очищення зведена у таблицю нижче з наступними визначеннями:

XBridge: колонка Waters XBridge C18, 10 мкм, 30×75 мм

Zorbax: колонка Agilent Zorbax SB-aq, 5 мкм, 30×75 мм

Atlantis: колонка Waters Atlantis T3, 10 мкм, 30×75 мм

Кислі умови: елюент: A=$H_2O$ з 0,5 % HCOOH, B=MeCN

Основні умови: елюент: A=$H_2O$ з 0,125 % $NH_4OH$, B=MeCN

Дуже ліпофільний градієнт: 50 % B→95 % B впродовж 4 хвил., потім 95 %B впродовж 2 хвил.

Ліпофільний градієнт: 30 % B→95 % B впродовж 4 хвил., потім 95 %B впродовж 2 хвил.

Нормальний градієнт: 20 % B→95 % B впродовж 4 хвил., потім 95 %B впродовж 2 хвил.

Полярний градієнт: 10 % B→95 % B впродовж 4 хвил., потім 95 %B впродовж 2 хвил.

Дуже полярний градієнт: 5 % B→50 % B впродовж 3 хвил., потім 50 % B→95 % B впродовж 1 хвил. та на завершення 95 %B впродовж 2 хвил.

| | XBridge | | Zorbax | Atlantis |
|---|---|---|---|---|
| | кислі | основні | кислі | основні |
| Дуже ліпофільний градієнт | Метод 10 | Метод 8 | Метод 9 | Метод 6 |
| Ліпофільний градієнт | Метод 4 | Метод 5 | Метод 2 | |
| Нормальний градієнт | Метод 3 | Метод 1 | Метод 11 | |
| Полярний градієнт | | Метод 7 | | |
| Дуже полярний градієнт | | Метод 12 | | |

Скорочення (застосовувані вище або нижче):

Ac ацетил

AcOH оцтова кислота

AIBN азобісізобутиронітрил

водн. водний

BINAP рацемічний 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил

Bn бензил

Boc трет-бутилоксикарбоніл

Cbz бензилоксикарбоніл

КХ колонкова хроматографія

CDI карбоніл діімідазол

CDT 1,1′-карбонілди-(1,2,4-триазол)

CPhos 2-дициклогексилфосфіно-2′,6′-біс(N,N-диметиламіно)біфеніл

DBU 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

ДХМ дихлорметан

діоксан 1,4-діоксан

DIPEA діізопропілетиламін

DMA диметилацетамід

ДМФА диметилформамід

ДМСО диметилсульфоксид

Dppf 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен

DSC N,N′-дисукцинімідилкарбонат

EDC.HCl гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N′-етилкарбодііміду

екв. еквівалент(-и)

Et етил

EtOAc етилацетат

EtOH етанол
$Et_2O$ діетиловий ефір
г грам(-и)
год. година(-и)
Hept гептан
HOBt 1-гідроксибензотриазол
ВЕРХ високоефективна рідинна хроматографія
іоніз. Іонізація
РХ-МС рідинна хроматографія – мас-спектрометрія
MeCN ацетонітрил
MeOH метанол
мг міліграм(-и)
хвил. хвилина(-и)
мл мілілітр(-и)
ммоль мілімоль(-и)
МС мас-спектроскопія
$NaBH(OAc)_3$ триацетоксиборогідрид натрію
NBS N-бромсукцинімід
NCS N-хлорсукцинімід
ЯМР спектроскопія ядерного магнітного резонансу
OAc ацетат
орг. органічний
ВН впродовж ночі
PEPPSI-IPr дихлорид [1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден](3-хлорпіридил)паладію(II)
$Pd_2(dba)_3$ тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0)
преп. препаративна
QuadraPure® MPA меркаптофеніламіно-функціоналізовані полістирольні кульки
рац рацемічна
КТ кімнатна температура
реакц. реакція, реакційний
насич. насичений
SEM 2-(триметилсиліл)етоксиметил
р-н розчин
TEA триетиламін
ТФОК трифтороцтова кислота
TFE трифторетанол
ТГФ тетрагідрофуран
THP тетрагідро-2H-піраніл
Ts п-толуолсульфоніл
$t_R$ час утримання

Якщо структурні елементи не є комерційно доступними, їх отримують у відповідності з методиками, описаними нижче.

Синтез структурних елементів ВВ-1

До р-ну карбонової кислоти А (1 екв.) у безв. MeOH (4 мл/ммоль) додавали AcCl (3 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 2,5 год. при 80 °С (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). MeOH упарювали та залишок розподіляли між насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та EtOAc. Орг. фазу промивали 10 % водн. р-ном $Na_2CO_3$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Таблиця 1

| ВВ-1 | Назва | Кислотний реагент А | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-1-1 | Складний метиловий ефір 4-нітро-2Н-піразол-3-карбонової кислоти | комерційно доступний | | | |
| ВВ-1-2 | Складний метиловий ефір 5-нітро-1Н-піразол-4-карбонової кислоти або Складний метиловий ефір 3-нітро-1Н-піразол-4-карбонової кислоти | 3-Нітро-1Н-піразол-4-карбонова кислота | 0,55 (I) | немає іоніз. | 14,34 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 3,79 (s, 3H) |
| ВВ-1-3 | Складний метиловий ефір 1-метил-4-нітро-1Н-піразол-3-карбонової кислоти | комерційно доступний | | | |

Синтез структурних елементів ВВ-2

До суспензії ВВ-1 (1 екв.) та SEM-Cl (1,3 екв.) у ДХМ (3,5 мл/ммоль) краплинами додавали DIPEA (1,5 екв.) при 0 °С. Реакц. суміш перемішували при 0 °С впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та гасили насич. водн. р-ном $NaHCO_3$. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, орг. фазу промивали насич. водн. р-ном $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 2

| ВВ-2 | Назва | Реагент ВВ-1 | час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-2-1А | Складний метиловий ефір 4-нітро-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти | ВВ-1-1 | 0,25 | 1,06 (I) | немає іоніз. | 8,48 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), -0,04 (m, 9H) |
| ВВ-2-1В | Складний метиловий ефір 4-нітро-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти | | | 1,02 (I) | 302,27 | 9,19 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), -0,03 (s, 9H) |
| ВВ-2-2А | Складний метиловий ефір 5-нітро-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти | ВВ-1-2 | 0,5 | 1,03 (I) | немає іоніз. | 8,19 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), -0,06 (m, 9H) |
| ВВ-2-2В | Складний метиловий ефір 3-нітро-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти | | | 1,00 (I) | 302,15 | 8,80 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), -0,03 (s, 9H) |

Синтез структурних елементів ВВ-3

До р-ну складного метилового ефіру ВВ-1 або ВВ-2 (1 екв.) у суміші ТГФ (6,3 мл/ммоль) та МеОН (0,8 мл/ммоль) порціями додавали $NaBH_4$ (від 4 до 8 екв.) при 0 °С. Реакц. суміш перемішували при 0 °С впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не**

**знайдено.**), виливали у водн. насич. р-н $NH_4Cl$ та екстрагували за допомогою EtOAc. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 3

| ВВ-3 | Назва | Реагент ВВ-1 або ВВ-2 | час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-3-1А | [4-Нітро-2-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-2Н-піразол-3-іл]-метанол | ВВ-2-1А | 2,5 | 0,92 (I) | 273,91 | |
| ВВ-3-1В | [4-Нітро-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-піразол-3-іл]-метанол | ВВ-2-1В | 2,5 | 0,87 (I) | 273,97 | |
| ВВ-3-2 | [3-Нітро-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-піразол-4-іл]-метанол | ВВ-2-2В | 3,5 | 0,89 (I) | немає іоніз. | 8,06 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,39 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,66 (dd, J=5,4 Гц, 2H), 3,59 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), -0,03--0,01 (m, 9H) |
| ВВ-3-3 | (1-Метил-4-нітро-1Н-піразол-3-іл)-метанол | ВВ-1-3 | 0,5 | 0,37 (II) | немає іоніз. | 8,80 (s, 1H), 5,22 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,66 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H) |

Синтез структурних елементів ВВ-4

Метод А (окислення)

До р-ну спирту ВВ-3 (1 екв.) у безв. ДХМ (10 мл/ммоль) порціями додавали $MnO_2$ (від 9 до 10 екв.) при КТ, та реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш фільтрували через набивку Целіту та фільтрат концентрували у вакуумі.

Метод В (введення SEM захисної групи)

До р-ну ВВ-11 (1 екв.) у безв. ДМФА (9 мл/ммоль) порціями додавали NaH (1,1 екв., у вигляді 60 % дисперсії у мінеральному маслі) при 0 °С. Реакц. суміш перемішували впродовж 10 хвил. при 0 °С та краплинами додавали SEM-Cl (1,4 екв.). Суміші давали досягнути КТ, перемішували впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) при КТ та розподіляли між EtOAc та водою. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 4

| ВВ-4 | Назва | Реагент ВВ-3 або ВВ-11 | Метод Т [°С] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-4-1А | 4-Нітро-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2Н-піразол-3-карбальдегід | ВВ-3-1А | А 45 18 | 1,04 (I) | немає іоніз. | 10,28 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), -0,05 (s, 9H) |
| ВВ-4-1В | 4-Нітро-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-піразол-3-карбальдегід | ВВ-3-1В | А КТ 24 | 0,79/0,99 (I) | немає іоніз. | 10,25 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), -0,02 (m, 9H) |
| ВВ-4-2 | 3-Нітро-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-піразол-4-карбальдегід | ВВ-3-2 | А КТ 18 | 1,00 (I) | немає іоніз. | 10,14 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), -0,02 (m, 9H) |
| ВВ-4-3 | 1-Метил-4-нітро-1Н-піразол-3-карбальдегід | ВВ-3-3 | А 45 3,5 | 0,35 (III) | немає іоніз. | 10,23 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 4,00 (s, 3H) |
| ВВ-4-4 | 5-Нітро-3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3Н-імідазол-4-карбальдегід | ВВ-11-1 | В КТ 0,5 | 0,89 | 289,99 (гідрат) | 10,28 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), -0,03-0,02 (m, 9H) |
| ВВ-4-5 | 1-Метил-3-нітро-1Н-піразол-4-карбальдегід | комерційно доступний | | | | |

Синтез структурних елементів ВВ-5

Синтез 5-амінометил-3-бензил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іламіну (ВВ-5-2)

Стадія А: Циклоконденсація (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**)

Суспензію бензилазиду (1 екв.), малононітрилу (1,4 екв.) та $K_2CO_3$ (4 екв.) у ДМСО (1,4 мл/ммоль) перемішували при КТ впродовж 18 год. Реакц. суміш розподіляли між EtOAc та $H_2O$. Орг. фазу промивали $H_2O$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 5

| ВВ-5А | Назва | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| ВВ-5-2А | 5-Аміно-1-бензил-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонітрил | 0,67 (II) | 200,19 |

Стадія В: Відновлення нітрилу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**)

Нітрил ВВ-5А (1 екв.) розчиняли у 7М р-ні $NH_3$ у МеОН (7 мл/ммоль). Колбу три рази вакуумували та знову наповнювали азотом. Додавали нікель Ренея (0,1 екв.) при 0 °С та температурі давали досягти КТ. Колбу три рази вакуумували та знову наповнювали воднем. Суспензію перемішували у атмосфері водню впродовж 11 год. та фільтрували через набивку

Целіту. Осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc та MeOH, та фільтрат концентрували у вакуумі.

Таблиця 6

| ВВ-5 | Назва | Реагент ВВ-5А | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| ВВ-5-1 | 4-Амінометил-1-метил-1Н-піразол-3-амін | комерційно доступний | | |
| ВВ-5-2 | 5-Амінометил-3-бензил-3Н-[1,2,3]триазол-4-іламін | ВВ-5-2А | 0,41 (II) | 204,20 |

Структурні елементи ВВ-6

Таблиця 7

| ВВ-6 | Назва | |
|---|---|---|
| ВВ-6-1 | 3-Аміно-1-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід | комерційно доступний |

Синтез структурних елементів ВВ-7

Метод А: Відщеплення Boc від ВВ-30

До р-ну проміжної сполуки ВВ-30 (1 екв.) у ДХМ (4 мл/ммоль) краплинами додавали ТФОК (1 мл/ммоль), та реакц. суміш перемішували впродовж від 1 год. до 18 год. при КТ (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш підлужували 1М водн. р-ном NaOH до pH 12-13 та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Метод В: Відновне амінування ВВ-8

До р-ну кетонної проміжної сполуки ВВ-8 (1 екв.) у діоксані (9,1 мл/ммоль) додавали 25 % водн. р-н $NH_4OH$ (від 36 до 38 екв.) та $H_2O$ (0,35 мл/ммоль). Колбу три рази вакуумували та знову наповнювали азотом. Додавали вологий Pd/C (від 0,03 до 0,06 екв.) та колбу вакуумували та знову наповнювали три рази воднем. Суспензію перемішували у атмосфері водню впродовж 24 – 48 год. (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та фільтрували через набивку Целіту. Осад на фільтрі промивали діоксаном та MeOH та фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/MeOH або Hept/EtOAc.

Метод В2: Відновне амінування ВВ-8

До р-ну кетонної проміжної сполуки ВВ-8 (1 екв.) та ацетату амонію (10 екв.) у MeOH (5 мл/ммоль) додавали AcOH (2 екв.). Реакц. суміш перемішували впродовж 2 год. при КТ, додавали $NaBH(OAc)_3$ (2 екв.) та суміш перемішували при КТ впродовж 2 год. MeOH упарювали та залишок розподіляли між 1М водн. р-ном NaOH та ДХМ. Орг. фазу сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc/MeOH.

Таблиця 8

| ВВ-7 | Назва | Реагент ВВ-30 або ВВ-8 | Метод | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-7-1 | 1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іламін | ВВ-30-1 | A | 0,62 (I) | 209,21 |
| ВВ-7-2 | 2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-4-іламін | ВВ-8-2 | B | 0,51 (I) | 222,27 |
| ВВ-7-3 | 1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-4-метилпіперидин-4-іламін | ВВ-30-2 | A | 0,65 (I) | 223,19 |
| ВВ-7-4 | 1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-3-метилпіролідин-3-іламін | ВВ-30-3 | A | 0,65 (I) | 209,28 |
| ВВ-7-5 | (R)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піролідин-3-іламін | ВВ-30-4 | A | 0,60 (I) | 195,22 |
| ВВ-7-7 | 1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іламін | ВВ-30-6 | A | 0,65 (I) | 245,39 |
| ВВ-7-8 | 1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іламін | ВВ-30-7 | A | 0,61 (I) | 229,11 |
| ВВ-7-9 | 1-(2-Циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іламін | ВВ-30-8 | A | 0,70 (I) | 235,18 |
| ВВ-7-10 | 4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-4-іламін | ВВ-30-9 | A | 0,61 (I) | 258,01 |
| ВВ-7-11 | 1-(2-Бром-6-фторфеніл)-піперидин-4-іламін | ВВ-30-6С | A | 0,65 (I) | 273,20 |
| ВВ-7-12 | 2'-Метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-4-іламін | ВВ-8-6 | B1 | 0,65 (I) | 276,21 |
| ВВ-7-13 | 4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-4-іламін | ВВ-8-7 | B2 | 0,58 (I) | 241,92 |

Синтез структурних елементів ВВ-8

До р-ну кетальної проміжної сполуки ВВ-29 (1 екв.) у безв. ТГФ (3 мл/ммоль) додавали 1М водн. р-н HCl (від 2 до 2,5 мл/ммоль) при КТ (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакц. суміш нагрівали до 70 °С та перемішували впродовж 3 – 24 год. Реакційну суміш гасили насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ або 1М водн. р-ном NaOH та екстрагували за допомогою EtOAc або ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 9

| ВВ-8 | Назва | Реагент ВВ-29 | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| ВВ-8-1 | 1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-он | ВВ-29-1 | 0,94 (I) | 208,19 |
| ВВ-8-2 | 2'-Метокси-4'-метил-2,3,5,6-тетрагідро-[1,3"]біпіридиніл-4-он | ВВ-29-2 | 0,78 (I) | 221,24 |
| ВВ-8-3 | 1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-азепан-4-он | ВВ-29-3 | 0,96 (I) | 222,25 |
| ВВ-8-4 | 1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-3-он | ВВ-29-4 | 0,95 (I) | 208,26 |
| ВВ-8-6 | 2'-Метокси-4'-трифторметил-2,3,5,6-тетрагідро-[1,3']біпіридиніл-4-он | ВВ-29-5 | 0,96 (I) | 275,15 |
| ВВ-8-7 | 4'-Хлор-2'-метокси-2,3,5,6-тетрагідро-[1,3']біпіридиніл-4-он | ВВ-29-6 | 0,87 (I) | 241,11 |

Синтез структурних елементів ВВ-9

Метод А: Бензильне бромування

Суспензію метилгетероарену (1 екв.) у хлорбензолі (4 мл/ммоль) нагрівали до 50 °С та порціями додавали NBS (1,3 екв.) при 50 °С (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Колбу продували аргоном та однією порцією додавали AIBN (0,1 екв.). Реакц. суміш нагрівали до 80 °С та перемішували впродовж 6 год. Після охолодження до КТ, суміш розбавляли $Et_2O$ та промивали 1М водн. р-ном HCl. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод В: Багатостадійний

Стадія В1: О-алкілування за Міцунобу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**)

До р-ну складного метилового ефіру (1 екв.) та 2-пропанолу (1,5 екв.) у толуолі (1.5 мл/ммоль) додавали 1М р-н (трибутилфосфораніліден)ацетонітрилу у толуолі (2 екв.) під аргоном. Реакц. суміш нагрівали до 110 °С та перемішували впродовж 2 год. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 10

| ВВ-9А | Назва | Реагент - карбонова кислота | Метод/Стадія | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-9-13А | Складний метиловий ефір 2,4-дифтор-6-ізопропокси-бензойної кислоти | Складний метиловий ефір 2,4-дифтор-6-гідроксибензойної кислоти | В1 | 0,89 (II) | 231,10 |

Стадія В2: Відновлення складного метилового/етилового ефіру з використанням $CaCl_2/NaBH_4$ (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**)

До р-ну складного метилового або етилового ефіру (1 екв.) у безв. EtOH (15 мл/ммоль) додавали $CaCl_2$ (0,3 екв.) та реакц. суміш охолоджували до -10 °С. Порціями додавали $NaBH_4$ (2,5 екв.) та суміш перемішували впродовж 30 хвил. при -10 °С та впродовж 1,5 год. при 70 °С. Реакційну суміш гасили при 0 °С водою та EtOH упарювали. Залишок розподіляли між EtOAc та водою та водн. фазу додатково екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/МеОН.

Стадія В3: Відновлення складного метилового/етилового ефіру з використанням $LiAlH_4$ (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**)

До р-ну складного метилового або етилового ефіру (1 екв.) у безв. ТГФ (від 4,5 до 7 мл/ммоль) при 0 °С краплинами додавали 2,4 М р-н $LiAlH_4$ у ТГФ (1 екв.). Реакц. суміш перемішували впродовж 1,5 год. при 0 °С, гасили насич. водн. р-ном $NH_4Cl$ та екстрагували за

допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи EtOAc.

Метод С: Багатостадійний

Стадія С1: Нуклеофільне ароматичне заміщення (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**)

До р-ну галогенгетероарену (1 екв.) у безв. ТГФ (5 мл/ммоль) при 0 °С краплинами додавали 2М р-н ізопропоксиду літію у ТГФ (1.05 екв.). Реакц. суміш перемішували впродовж 1 год. при 0 °С та виливали у 1М водн. р-н HCl. Водн. р-н нейтралізували насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 11

| ВВ-9А | Назва | Галогенгетеро-ареновий реагент | Метод/Стадія | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-9-19А | Складний ізопропіловий ефір 6-хлор-4-ізопропоксипіридазин-3-карбонової кислоти | Складний метиловий ефір 4,6-дихлорпіридазин-3-карбонової кислоти | С1 | 0,88 (I) | 259,17 |

Стадія С2: Гідрування (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**)

До р-ну проміжної сполуки ВВ-9А (1 екв.) у EtOH (4 мл/ммоль) додавали форміат амонію (2 екв.) та реакц. суміш продували азотом. Додавали вологий Pd/C (0,05 екв.) та після інертизації азотом реакц. суміш нагрівали до 60 °С та перемішували впродовж 1 год. Суміш фільтрували через набивку Целіту, осад на фільтрі промивали за допомогою MeOH та фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 12

| ВВ-9В | Назва | Галогенгетеро-ареновий реагент | Метод/Стадія | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-9-19В | Складний ізопропіловий ефір 4-ізопропоксипіридазин-3-карбонової кислоти | ВВ-9-19А | С2 | 0,74 (I) | 225,05 |

Кінцева стадія С3: Відновлення складного ефіру (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**)

До р-ну складного ефіру проміжної сполуки ВВ-9В (1 екв.) у безв. EtOH (15,8 мл/ммоль) додавали $CaCl_2$ (0,3 екв.) та реакц. суміш охолоджували до -10 °С. Порціями додавали $NaBH_4$ (2,5 екв.) та суміш перемішували впродовж 30 хвил. при -10 °С та впродовж 3,5 год. при КТ. Реакційну суміш гасили при 0 °С водою та EtOH упарювали. Залишок розподіляли між EtOAc та водою та водн. фазу додатково екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Таблиця 13

| ВВ-9 | Назва | Реагент | Метод/Стадія | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-9-1 | 2-(Трифторметил) бензилбромід | комерційно доступний | | | | |
| ВВ-9-2 | 2-Бромметил-3-трифторметилпіразин | 2-Метил-3-трифтор-метил-піразин | А | 0,76 (II) | немає іоніз. | 9,03 (d, J=2,2 Гц, 1Н), 8,84 (d, J=2,3 Гц, 1Н), 4,84 (d, J=0,9 Гц, 2Н) |
| ВВ-9-3 | (4-Трифторметил-піридин-3-іл)метанол | комерційно доступний | | | | |
| ВВ-9-4 | [3-(Трифторметил)піридин-2-іл]метанол | | | | | |
| ВВ-9-5 | 1-(Бромметил)-2-циклопропіл-оксибензол | | | | | |
| ВВ-9-6 | 2-(Трифторметил)бензиловий спирт | | | | | |
| ВВ-9-7 | 2-(Хлорметил)-3-(трифторметил)піридин | | | | | |
| ВВ-9-8 | 2-Бром-6-(трифторметил)бензилбромід | | | | | |
| ВВ-9-9 | (2-Циклопропіл-феніл)метанол | | | | | |
| ВВ-9-10 | 1-(Бромметил)-2-ізопропілбензол | | | | | |
| ВВ-9-11 | 2-(Трифтор-метокси)бензилбромід | | | | | |
| ВВ-9-12 | 2-Хлорбензил-бромід | | | | | |
| ВВ-9-13 | (2,4-Дифтор-6-ізопропоксифеніл)-метанол | ВВ-9-13А | В3 | 0,78 (II) | немає іоніз. | 6,41-6,47 (m, 2Н), 4,70 (d, J=1,5 Гц, 2Н), 4,58 (m, 1Н), 1,40-1,45 (m, 6Н) |
| ВВ-9-14 | Гідрохлорид [2-метил-4-(трифторметил)-1,3-тіазол-5-іл]метанолу | комерційно доступний | | | | |
| ВВ-9-15 | 1-(2-Трифторметилфеніл)-етанол | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-9-16 | 2-(Бромметил)-фенілацетат | | | | | |
| ВВ-9-17 | (4-Ізопропілпіримідин-5-іл)-метанол | Складний етиловий ефір 4-ізопропіл піримідин-5-карбонової кислоти | B2 | 0,47 (II) | 153,46 | |
| ВВ-9-18 | (2-Етокси феніл)метанол | комерційно доступний | | | | |
| ВВ-9-19 | (4-Ізопропоксипіридазин-3-іл)-метанол | ВВ-9-19B | C3 | 0,34 (I) | 169,08 | |

Синтез структурних елементів ВВ-10

Метод А

Стадія А: Відновлення карбонової кислоти (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**)

До р-ну карбонової кислоти (1 екв.) у безв. ТГФ (10 мл/ммоль) додавали 4-метилморфолін (2 екв.) та етил-хлорформіат (2 екв.) при -10 °С. Суміш перемішували впродовж 1 год. при -10 °С та однією порцією додавали $NaBH_4$ (3 екв.). Суміші давали нагрітися до 0 °С впродовж 1 год., гасили водою та екстрагували за допомогою ДХМ. Орг. фазу промивали $H_2O$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/МеОН.

Стадія В: Реакція Аппеля (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**)

До р-ну проміжної сполуки ВВ-10А (1 екв.) у ДХМ (5,2 мл/ммоль) додавали $CBr_4$ (1,5 екв.) та дифеніл-2-піридилфосфін (1,5 екв.) при 0 °С. Реакц. суміш перемішували при 0 °С впродовж 10 хвил. та при КТ впродовж 1 год. Суміш розподіляли між ДХМ та 5 % водн. р-ном лимонної кислоти, та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод В

Стадія А: Сульфонілювання (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**)

Р-н аміноспирту (1 екв.) та ТЕА (3 екв.) у ДХМ (5 мл/ммоль) охолоджували до 0 °С та краплинами додавали 2-нітробензолсульфонілхлорид (1,2 екв.) при 0 °С. Реакц. суміші давали повільно досягти КТ та перемішували впродовж 1 год. Суміш розбавляли ДХМ та промивали насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та соляним розчином. Орг. фазу сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Стадія В: Утворення азиридину (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**)

До перемішуваного р-ну аміноспиртової похідної (1 екв.) та ТЕА (2 екв.) у ДХМ (3 мл/ммоль) при 0 °С краплинами додавали метансульфонілхлорид (1,05 екв.). Реакц. суміші давали нагрітися до КТ та перемішували впродовж 45 хвил. Суміш розподіляли між ДХМ та $H_2O$, та орг. фазу сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий розчиняли у ТГФ (4,2 мл/ммоль) та додавали ТЕА (2 екв.). Реакц. суміш перемішували при КТ впродовж 18 год. та при 50 °С впродовж 30 хвил. та розподіляли між ДХМ та $H_2O$. Орг. фазу сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 141

| ВВ-10А | Назва | Метод Реагент | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-10-1А | Складний трет-бутиловий ефір (2,2,2-трифтор-1-гідроксиметилетил)-карбамінової кислоти | А (стадія А) 2-{[(трет-Бутокси) карбоніл]аміно}-3,3,3-трифтор-пропанова кислота | | | 7,43 (d, J=9,2 Гц, 1Н), 5,07 (t, J=5,9 Гц, 1Н), 4,11-4,19 (m, 1Н), 3,64 (m, 1Н), 3,51 (m, 1Н), 1,41 (s, 9Н) |
| ВВ-10-2А | 4-Хлор-N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)бензол сульфонамід | комерційно доступний | | | |
| ВВ-10-3А | N-(2-Гідрокси-1,1-диметилетил)-2-нітробензол сульфонамід | В (стадія А) 2-Аміно-2-метил-1-пропанол | 0,68 (II) | 275,04 | 8,11-8,13 (m, 1Н), 7,92-7,95 (m, 1Н), 7,81-7,87 (m, 2Н), 7,59 (s, 1Н), 4,94 (t, J=5,7 Гц, 1Н), 3,24 (d, J=5,7 Гц, 2Н), 1,06 (s, 6Н) |

Таблиця 15

| ВВ-10 | Назва | Метод Реагент ВВ-10А | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-10-1 | Складний трет-бутиловий ефір (3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-іл)-карбамінової кислоти | А (стадія В) ВВ-10-1А | | | 7,79 (d, J=9,4 Гц, 1Н), 4,41-4,48 (m, 1Н), 3,78 (dd, $J_1$=10,6 Гц, $J_2$=3,5 Гц, 1Н), 3,46 (dd, $J_1$=$J_2$=10,6 Гц, 1Н), 1,42 (s, 9Н) |
| ВВ-10-2 | 1-(4-Хлорбензол сульфоніл)-2,2-диметилазиридин | В (стадія В) ВВ-10-2А | 0,84 (II) | 246,11 | 7,90 (d, J=8,8 Гц, 2Н), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 2Н), 2,53 (s, 2Н), 1,47 (s, 6Н) |
| ВВ-10-3 | 2,2-Диметил-1-(2-нітробензолсульфоніл)-азиридин | В (стадія В) ВВ-10-3А | 0,87 (I) | 257,07 | |
| ВВ-10-4 | (R)-3-Хлор-1-тритилазетидин-2-он | Отриманий у відповід-ності з J. Heterocyclic Chem., 2006, 43, 11-19 | 1,09 (I) | 348,06 | 7,12-7,40 (m, 15Н), 5,13 (dd, $J_1$=5,1 Гц, $J_2$=2,0 Гц, 1Н), 3,78 (dd, $J_1$=6,4 Гц, $J_2$=5,1 Гц, 1Н), 3,32 (m, 1Н) |

Структурні елементи ВВ-11, ВВ-12, ВВ-13, ВВ-14, ВВ-15 та ВВ-16

Таблиця 16

| | | Назва | |
|---|---|---|---|
| ВВ-11 | ВВ-11-1 | 5-Нітро-1Н-імідазол-4-карбальдегід | комерційно доступний |
| ВВ-12 | ВВ-12-1 | 3-Трифторметил-2-формілпіридин | |
| | ВВ-12-2 | 6-Хлор-3-(трифторметил)-піколіновий альдегід | |
| | ВВ-12-3 | 2-Фтор-6-(трифторметил)бензальдегід | |
| | ВВ-12-4 | 2-(Трифторметил)бензальдегід | |
| | ВВ-12-5 | 2-Циклопропілбензальдегід | |
| ВВ-13 | ВВ-13-1 | N-Boc-3-піролідинон | |
| | ВВ-13-2 | N-Boc-4-піперидон | |
| ВВ-14 | ВВ-14-1 | 3-Аміно-1-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід | |
| ВВ-15 | ВВ-15-1 | трет-Бутил-4-аміноазепан-1-карбоксилат | |
| | ВВ-15-2 | трет-Бутил 4-амінопіперидин-1-карбоксилат | |
| ВВ-16 | ВВ-16-1 | 2-Бром-3-фтортолуол | |
| | ВВ-16-2 | 2-Бром-1,3-диметилбензол | |
| | ВВ-16-3 | 2-Бром-1-метокси-3-метилбензол | |
| | ВВ-16-4 | Ізопропіл хлорформіат | |
| | ВВ-16-5 | 2,3-Дифторбензонітрил | |
| | ВВ-16-6 | 3-Бром-2-фтор-4-метилпіридин | |
| | ВВ-16-7 | 3-Бром-2-метокси-4-метилпіридин | |
| | ВВ-16-8 | 2-Бром-3-фторпіридин | |
| | ВВ-16-9 | 2-Бром-3-метилпіридин | |
| | ВВ-16-10 | 2-Бром-3-метоксипіридин | |
| | ВВ-16-11 | 3-Бром-4-метилпіколінонітрил | |
| | ВВ-16-12 | 3-Бром-4-фтор-2-метилпіридин | |
| | ВВ-16-13 | 3-Бром-2,4-диметоксипіридин | |
| | ВВ-16-14 | 5-Бром-4-метокси-6-метилпіримідин | |
| | ВВ-16-15 | 5-Бром-4,6-диметоксипіримідин | |
| | ВВ-16-16 | 5-Хлор-1,3-диметил-1Н-піразол-4-карбонітрил | |
| | ВВ-16-17 | 5-Хлор-1,3-диметил-1Н-піразол-4-карбальдегід | |
| | ВВ-16-18 | Циклопропіл хлорформіат | |
| | ВВ-16-19 | 2-Бром-3-фторбензотрифторид | |
| | ВВ-16-20 | 2-Бром-1-фтор-3-(трифторметокси)бензол | |
| | ВВ-16-21 | 2-Бром-3-хлортолуол | |
| | ВВ-16-22 | 1-Бром-2-ізопропілбензол | |
| | ВВ-16-23 | 1-Бром-2-циклопропілбензол | |
| | ВВ-16-24 | 2-Бром-1-хлор-3-фторбензол | |
| | ВВ-16-25 | 1-Бром-2,6-дифторбензол | |
| | ВВ-16-26 | 2-Бром-1-етил-3-фторбензол | |
| | ВВ-16-27 | 2-Бром-1-(дифторметил)-3-фторбензол | |
| | ВВ-16-28 | 2-Бром-1-циклопропіл-3-фторбензол | |

Синтез структурних елементів ВВ-17

До р-ну амінів В (1 екв., див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та DIPEA (2,5 екв.) у MeCN (5 мл/ммоль) додавали DMAP (0,2 екв.) та метилхлорформіат (2,5 екв.) при 0 °С. Реакц. суміш перемішували впродовж 5 хвил. при 0 °С та впродовж 3 год. при КТ. Додавали MeOH (3 мл/ммоль) з наступним додаванням 1М водн. р-ну NaOH (1.7 екв.). Реакц. суміш перемішували впродовж 1,5 год. при КТ та леткі речовини упарювали. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc та послідовно промивали 10 % водн. р-ном лимонної кислоти, насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та соляним розчином. Орг. фазу сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 172

| ВВ-17 | Назва | Аміно-(гетеро)ареновий реагент В | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-17-1 | Складний етиловий ефір 5-метокси-карбоніламіно-2-метилоксазол-4-карбонової кислоти | Складний етиловий ефір 5-аміно-2-метил-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти | 0,56 (II) | 229,13 | 10,12 (s, 1H), 4,20 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,24 (t, J=7,1 Гц, 3H) |

Синтез структурних елементів ВВ-20

До р-ну бромідів С (1 екв.) у ДМСО (2,5 мл/ммоль) додавали $NaN_3$ (1,5 екв.) при КТ. Реакц. суміш перемішували при КТ впродовж 5 год. (див. Таблицю 18**Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та гасили за допомогою $H_2O$. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Таблиця 18

| ВВ-20 | Назва | Бром-(гетеро)ареновий реагент С | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| ВВ-20-1 | 5-Азидо-2-метилтіазол-4-карбальдегід | 5-Бром-2-метилтіазол-4-карбальдегід | 0,56 (II) | 169,04 |

Синтез структурних елементів ВВ-18

2,4 М р-н $LiAlH_4$ у ТГФ (1 екв.) розбавляли безв. ТГФ (2 мл/ммоль) та охолоджували до -10 °С. Краплинами додавали р-н складного етилового ефіру ВВ-17 (1 екв., див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) у безв. ТГФ (2 мл/ммоль) при -10 °С. Реакц. суміші давали нагрітися від -10 °С до 5 °С впродовж 1 год., та при 0 °С гасили послідовно льодяною водою, 2М водн. р-ном NaOH та льодяною водою. Суспензію розбавляли ТГФ, перемішували впродовж 30 хвил. при КТ, фільтрували через набивку Целіту та фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/МеОН.

Таблиця 19

| ВВ-18 | Назва | Реагент ВВ-17 | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-18-1 | Складний метиловий ефір (4-гідроксиметил-2-метилоксазол-5-іл)-карбамінової кислоти | ВВ-17-1 | 0,37 (II) | 187,14 | 9,47 (s, 1H), 4,92 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,16 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,32 (s, 3H) |

Синтез структурних елементів ВВ-19

До р-ну спирту ВВ-18 (1 екв., див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) у безв. ДХМ (10 мл/ммоль) порціями додавали $MnO_2$ (9 екв.) при КТ, та реакц. суміш перемішували при 45 °С впродовж 4 год. Суміш фільтрували через набивку Целіту та фільтрат промивали насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Таблиця 20

| ВВ-19 | Назва | Реагент ВВ-18 | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-19-1 | Складний метиловий ефір (4-форміл-2-метилоксазол-5-іл)-карбамінової кислоти | ВВ-18-1 | 0,44 (II) | 185,17 | 11,10 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,39 (s, 3H) |

Синтез структурних елементів ВВ-21

До р-ну амінів D (1 екв., див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та TEA (3 екв.) у ТГФ (10 мл/ммоль) додавали $Boc_2O$ (1.1 екв.) при 0 °С. Реакц. суміш перемішували при 0 °С впродовж 10 хвил. та при КТ впродовж 18 год. Суміш розподіляли між ДХМ та $H_2O$, та водн. фазу екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Таблиця 21

| ВВ-22 | Назва | Аміно-(гетеро)ареновий реагент D | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-22-1 | Складний трет-бутиловий ефір (5-карбамоїл-1H-[1,2,3]триазол-4-іл)-карбамінової кислоти | 4-Аміно-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамід | 0,59 (II) | немає | 14,70 (s br, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 1,48 (s, 9H) |

Синтез структурних елементів ВВ-22

NaH (3 екв., у вигляді 60 % дисперсії у мінеральному маслі) порціями додавали при 0 °С до р-ну або суспензії проміжної сполуки ВВ-21 (1 екв.) у ТГФ (10 мл/ммоль). Суспензію перемішували при КТ впродовж 20 хвил. та додавали MeI (1,1 екв.) при 0 °С. Реакц. суміш перемішували при 0 °С впродовж 10 хвил. та при КТ впродовж 48 год. (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, були потрібні надлишкові кількості NaH (1 екв.) та/або MeI (0,3 екв.). Реакц. суміш гасили напівнасич. водн. р-ном $NaHCO_3$ при 0 °С та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою осадження забруднень з р-ну сирого продукту у суміші ДХМ/MeOH та додавання $Et_2O$.

Таблиця 22

| ВВ-22 | Назва | Реагент ВВ-21 | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-22-1 | Складний трет-бутиловий ефір (5-карбамоїл-2-метил-2H-[1,2,3]триазол-4-іл)-карбамінової кислоти | ВВ-21-1 | 0,61 (II) | 242,19 | 8,89 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,44 (s, 9H) |

Синтез структурних елементів ВВ-23

До перемішуваного р-ну амідної проміжної сполуки ВВ-22 (1 екв.) у ДХМ (10 мл/ммоль) порціями додавали реагент Бургесса (3 екв.) під аргоном. Реакц. суміш перемішували при КТ впродовж 18 год. (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та розподіляли між ДХМ та $H_2O$. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 23

| ВВ-23 | Назва | Реагент ВВ-22 | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-23-1 | Складний трет-бутиловий ефір (5-ціано-2-метил-2H-[1,2,3]триазол-4-іл)-карбамінової кислоти | ВВ-22-1 | 0,74 (II) | 224,12 | 10,38 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 1,48 (s, 9H) |

Синтез структурних елементів ВВ-24

Нітрил ВВ-23 (1 екв.) розчиняли у 7М р-ні $NH_3$ у МеОН (7 мл/ммоль). Колбу вакуумували та знову наповнювали азотом. Додавали нікель Ренея (0,1 екв.) при 0 °С та температурі давали досягти КТ. Колбу вакуумували та знову наповнювали воднем. Суспензію перемішували у атмосфері водню при КТ впродовж 4 год. (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та фільтрували через набивку Целіту. Осад на фільтрі промивали за допомогою МеОН та фільтрат концентрували у вакуумі.

Таблиця 24

| ВВ-24 | Назва | Реагент ВВ-23 | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-24-1 | Складний трет-бутиловий ефір (5-амінометил-2-метил-2H-[1,2,3]триазол-4-іл)-карбамінової кислоти | ВВ-23-1 | 0,45 (II) | 228,17 | 9,07 (s br, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 1,43 (s, 9H) |

Синтез структурних елементів ВВ-25

Метод А (Складний пентафторфеніловий ефір)

Р-н підходящого спирту (1 екв.) та біс(пентафторфеніл)карбонату (1,2 екв.) у MeCN (0,55 мл/ммоль) охолоджували до 0 °С та краплинами додавали $Et_3N$ (3,2 екв.). Реакц. суміші давали досягнути КТ та перемішували впродовж 18 год. (див.

). Суміш концентрували у вакуумі та залишок очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/МеОН, та/або за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 3.

Метод В (Циклізація)

Р-н підходящого гідразиду (1 екв.) та CDI (1,5 екв.) у безв. діоксані (4,2 мл/ммоль) нагрівали до 85 °С та перемішували впродовж 18 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску та залишок розподіляли між EtOAc та $H_2O$. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 35

| ВВ-25 | Назва | Метод Реагент - спирт/гідразид | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-25-1 | Складний оксетан-3-іловий ефір - складний пентафторфеніловий ефір вугільної кислоти | A 3-Гідроксиоксетан | 0,86 (II) | немає іоніз. | 5,65 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,65 (ddd, $J_1$=0,9 Гц, $J_2$=4,7 Гц, $J_3$=8,1 Гц, 2H) |
| ВВ-25-2 | Складний пентафторфеніловий ефір - складний 3-трифторметилоксетан-3-іловий ефір вугільної кислоти | Отриманий у відповідності з Med. Chem. Commun., 2013, 4, 95-100 | 0,95 (II) | немає іоніз. | 5,18 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,87 (d, J=9,6 Гц, 2H) |
| ВВ-25-3 | Складний 3-метил-оксетан-3-іловий ефір - складний пентафторфеніловий ефір вугільної кислоти | A 3-Метилоксетан-3-ол | 0,90 (II) | немає іоніз. | 4,77 (d, J=7,7 Гц, 2H), 4,54 (d, J=8,2 Гц, 2H), 1,76 (s, 3H) |
| ВВ-25-4 | 5-Ізопропіл-3H-[1,3,4]оксадіазол-2-он | B Гідразид ізомасляної кислоти | 0,49 (II) | 130,49 | 12,05 (s br, 1H), 2,81-2,91 (m, 1 H), 1,19 (d, J=6,9 Гц, 6H) |

Синтез структурних елементів ВВ-26

Метод A (Введення SEM захисної групи)

До суспензії підходящого кетону (1 екв.) та SEM-Cl (1,3 екв.) у ДХМ (3,5 мл/ммоль) краплинами додавали DIPEA (1,5 екв.) при 0 °C. Реакц. суміш перемішували при 0 °C впродовж 1,5 год. та гасили насич. водн. р-ном $NaHCO_3$. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, орг. фазу промивали насич. водн. р-ном $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод B (Введення THP захисної групи)

До суспензії підходящого кетону (1 екв.) у ДХМ (1,6 мл/ммоль) додавали TsOH (0.1 екв.) та 3,4-дигідро-2H-піран (1,3 екв.). Реакц. суміш перемішували при КТ впродовж 1,5 год. та гасили насич. водн. р-ном $NaHCO_3$. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, орг. фазу промивали насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 26

| ВВ-26 | Назва | Метод Реагент - кетон | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ | $^1$Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ: |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-26-1 | 1-(1-Метил-4-нітро-1Н-піразол-3-іл)-етанон | комерційно доступний | | | |
| ВВ-26-2 | 1-[4-Нітро-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2Н-піразол-3-іл]-етанон | А 1-(4-Нітро-1Н-піразол-5-іл)етанон | 1,05 (I) | немає іоніз. | 8,41 (s, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 0,85 (m, 2 H), -0,03 (m, 9 H) |
| ВВ-26-3 | 1-[4-Нітро-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-піразол-3-іл]-етанон | | 1,01 (I) | 286,25 | |
| ВВ-26-4 | 1-[4-Нітро-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1Н-піразол-3-іл]-етанон | В 1-(4-Нітро-1Н-піразол-5-іл)етанон | 0,80 (I) | 240,22 | |

Структурні елементи ВВ-28

Таблиця 4

| ВВ-28 | Назва | |
|---|---|---|
| ВВ-28-1 | 3-Аміно-1-метил-1Н-піразол-4-карбонітрил | комерційно доступний |

Синтез структурних елементів ВВ-29

До суміші підходящого аміну Е (1 екв.), підходящого галогеніду (від 1,05 до 1,2 екв.) та трет-бутоксиду натрію (2 екв.) у толуолі (3 мл/ммоль) під $N_2$, додавали BINAP (0,2 екв.) та $Pd_2(dba)_3$ (0,1 екв.). Реакц. суміш продували $N_2$, нагрівали до заданої температури у закупореному флаконі та перемішували впродовж заданого часу (див.

). Суміш розподіляли між водою та EtOAc та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 5

| ВВ-29 | Назва | Реагент-амін Е | Реагент-галогенід | Т [°С] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-29-1 | 8-(2-Фтор-6-метилфеніл)-1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан | 1,4-Діокса-8-азаспіро[4.5]декан | 2-Бром-3-фтортолуол | 100 18 | 1,01 (I) | 252,19 |
| ВВ-29-2 | 8-(2-Метокси-4-метилпіридин-3-іл)-1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан | 1,4-Діокса-8-азаспіро[4.5]декан | 3-Бром-2-метокси-4-метилпіридин | 100 20 | 0,81 (I) | 265,19 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-29-3 | 8-(2-Фтор-6-метилфеніл)-1,4-діокса-8-азаспіро[4.6]ундекан | 1,4-Діокса-8-азаспіро[4.6]ундекан | 2-Бром-3-фтортолуол | 100 2,5 | 1,03 (I) | 266,30 |
| ВВ-29-4 | 7-(2-Фтор-6-метилфеніл)-1,4-діокса-7-азаспіро[4.5]декан | 1,4-Діокса-7-азаспіро[4.5]декан | 2-Бром-3-фтортолуол | 100 6 | 1,00 (I) | 252,29 |
| ВВ-29-5 | 8-(2-Метокси-4-трифторметилпіридин-3-іл)-1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан | 1,4-Діокса-8-азаспіро[4.5]декан | 3-Бром-2-метокси-4-трифторметилпіридин | 100 18 | 1,03 (I) | 319,16 |
| ВВ-29-6 | 8-(4-Хлор-2-метоксипіридин-3-іл)-1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан | 1,4-Діокса-8-азаспіро[4.5]декан | 3-Бром-4-хлор-2-метоксипіридин | 80 6 | 0,96 (I) | 285,12 |

Синтез структурних елементів ВВ-30

Стадія А: Ароматичне нуклеофільне заміщення

До р-ну підходящого аміну F (1 екв.) та підходящого галогеніду (1,1 екв.) у даному розчиннику (від 0,9 до 1,5 мл/ммоль) додавали $K_2CO_3$ (2 екв.) та суміш нагрівали до заданої температури та перемішували впродовж 18 год. (див.

). Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою ДХМ або EtOAc. Орг. фазу промивали водою та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc або ДХМ/MeOH.

Таблиця 6

| ВВ-30А | Назва | Реагент-амін F | Реагент-галогенід | Розчинник Т[°С] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-30-1А | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-фтор-6-форміл-феніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти | 4-(Boc-аміно)піперидин | 2,3-Дифторбензальдегід | ДМСО 100 | 0,93 (II) | 323,20 |
| ВВ-30-2А | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-фтор-6-форміл-феніл)-4-метил-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти | 4-(Boc-аміно)-4-метилпіперидин | 2,3-Дифторбензальдегід | DMA 120 | 1,05 (I) | 337,15 |
| ВВ-30-3А | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-фтор-6-форміл-феніл)-3-метилпіролідин-3-іл]-карбамінової кислоти | 3-(Boc-аміно)-3-метилпіролідин | 2,3-Дифторбензальдегід | DMA 120 | 1,03 (I) | 323,17 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-30-4А | Складний трет-бутиловий ефір [(R)-1-(2-фтор-6-форміл-феніл)-піролідин-3-іл]-карбамінової кислоти | (R)-3-(Boc-аміно)піролідин | 2,3-Дифторбензальдегід | ДМСО 100 | 0,98 (I) | 309,19 |
| ВВ-30-6А | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-фтор-6-нітрофеніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти | 4-(Boc-аміно)піперидин | 2,3-Дифторнітробензол | DMA 80 | 1,05 (I) | 340,22 |
| ВВ-30-7А | Складний трет-бутиловий ефір (4'-форміл-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-карбамінової кислоти | 4-(Boc-аміно)піперидин | 3-Фтор-2-метоксипіридин-4-карбальдегід | DMA 120 | 0,95 (I) | 336,21 |

Стадія B:

Метод A: Відновлення

Суспензію проміжної сполуки ВВ-30А (1 екв.) у безв. MeOH (2 мл/ммоль) охолоджували до 0 °C та порціями додавали $NaBH_4$ (від 1,2 до 1,3 екв.) при 0 °C (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Щоб досягнути завершення реакції, реакц. суміш перемішували впродовж 1 год. при 0 °C. Суміш обережно гасили шляхом додавання краплинами води при 0 °C та екстрагували за допомогою EtOAc. Орг. фазу промивали водою та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Метод B: Гідрування

Проміжну сполуку ВВ-30А (1 екв.) розчиняли у EtOH (5 мл/ммоль). Колбу три рази вакуумували та знову наповнювали азотом. Додавали вологий Pd/C (0,05 екв.) та колбу три рази вакуумували та знову наповнювали воднем. Суспензію перемішували при атмосферному тиску водню впродовж 3 год. та фільтрували через набивку Целіту. Осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc та MeOH та фільтрат концентрували у вакуумі.

Таблиця 7

| ВВ-30В | Назва | Метод Реагент ВВ-32А | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| ВВ-30-1В | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-фтор-6-гідроксиметилфеніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти | A ВВ-30-1А | 0,82 (II) | 325,24 |
| ВВ-30-2В | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-фтор-6-гідроксиметилфеніл)-4-метилпіперидин-4-іл]-карбамінової кислоти | A ВВ-30-2А | 0,86 (I) | 339,23 |
| ВВ-30-3В | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-фтор-6-гідроксиметилфеніл)-3-метилпіролідин-3-іл]-карбамінової кислоти | A ВВ-30-3А | 0,82 (I) | 325,22 |
| ВВ-30-4В | Складний трет-бутиловий ефір [(R)-1-(2-фтор-6-гідроксиметилфеніл)-піролідин-3-іл]-карбамінової кислоти | A ВВ-30-4А | 0,82 (I) | 311,23 |
| ВВ-30-6В | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-аміно-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти | B ВВ-30-6А | 0,88 (I) | 310,28 |

Стадія C:

Метод A: Ацетилювання

Р-н проміжної сполуки ВВ-30В (1 екв.) та ТЕА (1,5 екв.) у ДХМ (від 0,5 до 5 мл/ммоль) охолоджували до 0 °С та краплинами додавали AcCl (1,5 екв.) при 0 °С (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Щоб досягнути завершення реакції, реакц. суміш перемішували впродовж 1 год. при 0 °С. Суміш розбавляли ДХМ та промивали 10 % водн. р-ном лимонної кислоти, насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та соляним розчином. Орг. фазу сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод В: Реакція Зандмейєра (бромування)

До р-ну проміжної сполуки ВВ-30В (1 екв.) у MeCN (5 мл/ммоль) краплинами додавали при 0 °С тетрафторборну кислоту у вигляді комплексу з діетиловим ефіром (1,2 екв.). р-н перемішували впродовж 5 хвил. при 0 °С та краплинами додавали трет-бутилнітрит (1.2 екв.). Реакц. суміш краплинами додавали при 0 °С до суспензії броміду міді(I) (1,5 екв.) та броміду міді(II) (3 екв.) у $H_2O$ (3,1 мл/ммоль). Отриманий у результаті р-н перемішували впродовж 18 год., даючи температурі досягнути КТ. Суміш розподіляли між EtOAc та насич. р-ном $NH_4Cl$. Орг. фазу промивали насич. р-ном $NH_4Cl$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 8

| ВВ-30С | Назва | Метод Реагент ВВ-30В | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| ВВ-30-1С | Складний 2-(4-трет-бутоксикарбоніламінопіперидин-1-іл)-3-фторбензиловий ефір оцтової кислоти | А ВВ-30-1В | 0,97 (II) | 367,25 |
| ВВ-30-2С | Складний 2-(4-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метилпіперидин-1-іл)-3-фторбензиловий ефір оцтової кислоти | А ВВ-30-2В | 1,09 (I) | 381,22 |
| ВВ-30-3С | Складний 2-(3-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метилпіролідин-1-іл)-3-фторбензиловий ефір оцтової кислоти | А ВВ-30-3В | 1,06 (I) | 367,22 |
| ВВ-30-4С | Складний 2-((R)-3-трет-бутоксикарбоніламінопіролідин-1-іл)-3-фторбензиловий ефір оцтової кислоти | А ВВ-30-4В | 1,02 (I) | 353,14 |
| ВВ-30-6С | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-бром-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти | В ВВ-30-6В | 1,13 (I) | 373,15 |

Кінцева стадія:

Метод А: Гідрування (з використанням ВВ-30С)

Проміжну сполуку ВВ-30С (1 екв.) розчиняли у суміші MeOH (6 мл/ммоль) та EtOAc (2 мл/ммоль) та колбу три рази вакуумували та знову наповнювали азотом (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Додавали вологий Pd/C (0.08 екв.) та колбу три рази вакуумували та знову наповнювали воднем. Суспензію гідрували при атмосферному тиску впродовж 3 год. та фільтрували через набивку Целіту. Осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc та MeOH та фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод В: Фторування (з використанням ВВ-30А)

До р-ну проміжної сполуки ВВ-30А (1 екв.) у ДХМ (від 6 до 58 мл/ммоль) краплинами додавали 50 % р-н трифториду біс(2-метоксиетил)аміносірки (від 2 до 2,75 екв.). р-н перемішували впродовж від 4 до 18 год. при КТ (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**), гасили при 0 °С насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою ДХМ. Орг. фазу сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод С: Реакція Зандмейєра (хлорування з використанням ВВ-30В)

До р-ну проміжної сполуки ВВ-30В (1 екв.) у MeCN (5 мл/ммоль) при 0 °С краплинами додавали тетрафторборну кислоту у вигляді комплексу з діетиловим ефіром (1,2 екв.). Р-н перемішували впродовж 5 хвил. при 0 °С та краплинами додавали трет-бутилнітрит (1,2 екв.).

Реакц. суміш при 0 °С краплинами додавали до суспензії хлориду міді(I) (1,5 екв.) та хлориду міді(II) (3 екв.) у $H_2O$ (3,1 мл/ммоль). Отриманий у результаті р-н перемішували впродовж 18 год., даючи температурі досягнути КТ. Суміш розподіляли між EtOAc та насич. р-ном $NH_4Cl$. Орг. фазу промивали насич. р-ном $NH_4Cl$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод D: Реакція Кумади (з використанням BB-30C)

До суміші проміжної сполуки BB-30C (1 екв.) та ди-μ-йодбіс(три-трет-бутилфосфіно)дипаладію(I) у толуолі (3,8 мл/ммоль) під аргоном краплинами додавали 1М р-н броміду циклопропілмагнію у 2-метилтетрагідрофурані (4 екв.). Реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності додавали надлишкову кількість 1М р-ну броміду циклопропілмагнію у 2-метилтетрагідрофурані (2 екв.). Реакц. суміш гасили за допомогою $H_2O$ та екстрагували за допомогою EtOAc. Орг. фазу промивали $H_2O$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc, та за необхідності виконували додаткове очищення за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 1.

Таблиця 9

| BB-30 | Назва | Метод Реагент BB-30C, BB-30-B або BB-30A | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| BB-30-1 | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти | A BB-30-1C | 1,00 (II) | 309,16 |
| BB-30-2 | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-фтор-6-метилфеніл)-4-метилпіперидин-4-іл]-карбамінової кислоти | A BB-30-2C | 1,12 (I) | 323,24 |
| BB-30-3 | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-фтор-6-метилфеніл)-3-метилпіролідин-3-іл]-карбамінової кислоти | A BB-30-3C | 1,02 (I) | 309,24 |
| BB-30-4 | Складний трет-бутиловий ефір [(R)-1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піролідин-3-іл]-карбамінової кислоти | A BB-30-4C | 0,99 (I) | 295,29 |
| BB-30-6 | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти | B BB-30-1A | 1,09 (I) | 345,43 |
| BB-30-7 | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти | C BB-30-6B | 1,10 (I) | 329,16 |
| BB-30-8 | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти | D BB-30-6C | 1,14 (I) | 335,26 |
| BB-30-9 | Складний трет-бутиловий ефір (4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-карбамінової кислоти | B BB-30-7A | 1,09 (I) | 358,21 |

Синтез структурних елементів BB-31

До суміші підходящого аміну G (1 екв.), підходящого галогеніду (1,5 екв.) та трет-бутоксиду натрію (2 екв.) у толуолі (3,5 мл/ммоль) під $N_2$ додавали BINAP (0,2 екв.) та $Pd_2(dba)_3$ (0,1 екв.) (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакц. суміш продували $N_2$, нагрівали до 110 °С у закупореному флаконі та перемішували впродовж 1 год. Суміш розподіляли між водою та ДХМ та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 10

| ВВ-31 | Назва | Реагент-амін G | Реагент-галогенід | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| ВВ-31-1 | 3-(трет-Бутилдиметил-силанілокси)-1-(2-фтор-6-метилфеніл)-азетидин | 3-[(трет-Бутилдиметилсиланіл)-окси]азетидин | 2-Бром-3-фтортолуол | 1,21 (I) | 296,28 |

Синтез структурних елементів ВВ-32

До р-ну проміжної сполуки ВВ-31 (1 екв.) у ТГФ (3 мл/ммоль) при 0 °С краплинами додавали 1М р-н TBAF (2 екв.) у ТГФ. Реакц. суміш перемішували впродовж 30 хвил. при 0 °С (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та розподіляли між ДХМ та водою. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/МеОН.

Таблиця 11

| ВВ-32 | Назва | Реагент ВВ-31 | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| ВВ-32-1 | 1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-азетидин-3-ол | ВВ-31-1 | 0,60 (I) | 182,35 |

Синтез структурних елементів ВВ-33

До р-ну проміжної сполуки ВВ-32 (1 екв.), ТЕА (2 екв.) та каталітичної кількості DMAP (0,25 екв.) у ДХМ (5 мл/ммоль) при 0 °С додавали п-толуолсульфонілхлорид (1,3 екв.). Реакц. суміші давали нагрітися до КТ та перемішували впродовж 2 год. (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали надлишкову кількість п-толуолсульфонілхлориду (0,3 екв.). Суміш розподіляли між водою та ДХМ та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи ДХМ.

Таблиця 12

| ВВ-33 | Назва | Реагент ВВ-32 | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| ВВ-33-1 | Складний 1-(2-фтор-6-метилфеніл)-азетидин-3-іловий ефір толуол-4-сульфонової кислоти | ВВ-32-2 | 1,08 (I) | 336,15 |

Структурні елементи ВВ-34

| ВВ-34 | Назва | |
|---|---|---|
| ВВ-34-1 | 3-Аміно-4-бромпіразол | комерційно доступний |
| ВВ-34-2 | 4-Бром-1-метил-1Н-піразол-3-іламін | |

Синтез проміжних сполук формули А-1

Метод А ($NaBH(OAc)_3$ / ТГФ)

До р-ну альдегіду ВВ-4 (1 екв.) та аміну ВВ-7 (від 1 до 1,15 екв.) у ТГФ (від 4 до 8 мл/ммоль) додавали AcOH (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 20 хвил. при КТ. Порціями додавали $NaBH(OAc)_3$ (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали додаткову порцію $NaBH(OAc)_3$ (1 екв.) при КТ. Суміш розподіляли між EtOAc та насич. водн. р-ном $NaHCO_3$. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над

$MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc/MeOH.

Метод B ($NaBH_4$ / TFE)

Р-н альдегіду ВВ-4 (1 екв.) та аміну ВВ-7 (від 1 до 1,1 екв.) у TFE (2 мл/ммоль) перемішували впродовж 10 хвил. при 40 °C та охолоджували до 0 °C. Порціями додавали $NaBH_4$ (1.2 екв.), та реакц. суміш перемішували при 40 °C впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 13

| A-1 | Назва | Реагент ВВ-4 | Реагент ВВ-7 | Метод час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A-1-1A | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-[4-нітро-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2H-піразол-3-ілметил]-амін | ВВ-4-1A | ВВ-7-1 | A 18 | 0,95 (I) | 464,26 |
| A-1-1B | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-[4-нітро-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-піразол-3-ілметил]-амін | ВВ-4-1B | ВВ-7-1 | A 18 | 0,93 (I) | 464,29 |
| A-1-2 | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-[3-нітро-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-піразол-4-ілметил]-амін | ВВ-4-2 | ВВ-7-1 | A 2 | 0,94 (I) | 464,25 |
| A-1-3 | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-ілметил)-амін | ВВ-4-3 | ВВ-7-1 | A 1 | 0,69 (II) | 348,21 |
| A-1-4 | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-[5-нітро-3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3H-імідазол-4-ілметил]-амін | ВВ-4-4 | ВВ-7-1 | B 1 | 0,85 (II) | 464,22 |
| A-1-5 | (2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-[3-нітро-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-піразол-4-ілметил]-амін | ВВ-4-2 | ВВ-7-2 | A 24 | 0,93 (I) | 477,23 |
| A-1-6 | (2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-[4-нітро-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2H-піразол-3-ілметил]-амін | ВВ-4-1A | ВВ-7-2 | A 24 | 0,93 (I) | 477,25 |
| A-1-7 | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-4-метилпіперидин-4-іл]-(1-метил-3-нітро-1H-піразол-4-ілметил)-амін | ВВ-4-5 | ВВ-7-3 | A 18 | 0,76 (I) | 362,21 |
| A-1-8 | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-3-метилпіролідин-3-іл]-(1-метил-3-нітро-1H-піразол-4-ілметил)-амін | ВВ-4-5 | ВВ-7-4 | A 18 | 0,77 (I) | 348,21 |

Синтез проміжних сполук формули A-2

Метод A (Нітро відновлення A-1)

До р-ну проміжної сполуки A-1 (1 екв.) у EtOH (від 3,5 до 7,4 мл/ммоль) додавали 10 % Pd/C (0,02 екв.), зволожений ~50 % води, та реакц. суміш гідрували при атмосферному тиску впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш фільтрували через набивку Целіту та фільтрат концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc або ДХМ/MeOH.

Метод B1 (Відновне амінування, виходячи з BB-5 та BB-8 з використанням $NaBH(OAc)_3$)

До р-ну аміну BB-5 (1 екв.) та кетону BB-8 (від 1,05 до 1,2 екв.) у ТГФ (4 мл/ммоль) додавали AcOH (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 5 хвил. при КТ. Порціями додавали $NaBH(OAc)_3$ (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш підкисляли 1М водн. р-ном HCl до pH~3-4 та екстрагували за допомогою ДХМ. Водн. фазу підлужували насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc/MeOH.

Метод B2 (Відновне амінування, виходячи з BB-5 та BB-8 з використанням $NaBH_4$)

Р-н аміну BB-5 (1 екв.) та кетону BB-8 (1,05 екв.) у MeOH (4 мл/ммоль) перемішували впродовж 18 год. при КТ. Порціями додавали $NaBH_4$ (1,6 екв.) при 0 °C, та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили за допомогою $H_2O$ при 0 °C, підлужували 1М водн. р-ном NaOH та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш EtOAc/MeOH.

Метод C (Відновне амінування, виходячи з BB-6 та BB-7)

До р-ну альдегіду BB-6 (1 екв.) та аміну BB-7 (1,1 екв.) у ТГФ (4 мл/ммоль) додавали AcOH (1.5 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 5 хвил. при КТ. Порціями додавали $NaBH(OAc)_3$ (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш підкисляли 10 % водн. р-ном лимонної кислоти та екстрагували за допомогою ДХМ. Водн. фазу підлужували 1М водн. р-ном NaOH та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 7.

Метод D (Відновне амінування, виходячи з BB-7 та BB-20)

Р-н альдегіду BB-20 (1 екв.) у TFE (2 мл/ммоль) перемішували при 35 °C впродовж 5 хвил. Додавали амін BB-7 (1 екв.), та реакц. суміш перемішували при 35 °C впродовж 5 хвил. Порціями додавали $NaBH_4$ (1,2 екв.), та реакц. суміш перемішували при 35 °C впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили за допомогою $H_2O$, підлужували 1М водн. р-ном NaOH та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Метод E (Відщеплення Boc від A-4)

До р-ну проміжної сполуки A-4 (1 екв.) у ДХМ (5 мл/ммоль) додавали ТФОК (від 1,5 до 2 мл/ммоль) при 0 °C, та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш охолоджували до 0 °C, гасили 1М водн. р-ном NaOH доти, поки pH не досягне 12 – 13, та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Метод F (Реакція нуклеофільного заміщення з використанням BB-5 на сполуці BB-33)

Р-н проміжної сполуки BB-33 (1 екв.) та аміну BB-5 (3 екв.) у MeCN (5,7 мл/ммоль) нагрівали при 110 °C під мікрохвильовим опроміненням впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та фільтрували. Фільтрат очищали за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 12.

Таблиця 14

| A-2 | Назва | Реагент A-1, BB-5, BB-6, BB-20 або A-4 | Реагент BB-8, BB-7 або BB-33 | Метод T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A-2-1A | [4-Аміно-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2H-піразол-3-ілметил]-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | A-1-1A | - | A<br>КТ<br>3 | 0,85 (I) | 433,86 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A-2-1B | [4-Аміно-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-піразол-3-ілметил]-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | A-1-1B | - | A KT 2 | 0,81 (I) | 433,80 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A-2-2 | [3-Аміно-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-піразол-4-ілметил]-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | A-1-2 | - | A<br>КТ<br>18 | 0,85 (I) | 434,10 |
| A-2-3 | (4-Аміно-1-метил-1H-піразол-3-ілметил)-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | A-1-3 | - | A<br>КТ<br>2 | 0,56 (II) | 318,13 |
| A-2-4 | [5-Аміно-3-(2-триметилсиланілетоксиметил)-3H-імідазол-4-ілметил]-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | A-1-4 | - | A<br>(EtOAc замість EtOH)<br>КТ<br>1.5 | 0,72 (II) | 434,23 |
| A-2-5 | (3-Аміно-1-метил-1H-піразол-4-ілметил)-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | BB-5-1 | BB-8-1 | B<br>КТ<br>0.5 | 0,61 (II) | 318,13 |
| A-2-6 | 4-{[(R)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піролідин-3-іламіно]-метил}-1-метил-1H-піразол-3-іламін | BB-6-1 | BB-7-5 | C<br>КТ<br>2.5 | 0,60 (II) | 304,12 |
| A-2-7 | (5-Аміно-1-бензил-1H-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | BB-5-2 | BB-8-1 | B<br>КТ<br>18 | 0,71 (II) | 395,21 |
| A-2-8 | (5-Аміно-2-метилтіазол-4-ілметил)-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | BB-20-1 | BB-7-1 | D<br>35<br>18 | 0,67 (II) | 335,11 |
| A-2-9 | (5-Аміно-2-метил-2H-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | A-4-1 | - | E<br>КТ<br>3 | 0,65 (II) | 319,17 |
| A-2-10 | (3-Аміно-1-метил-1H-піразол-4-ілметил)-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-амін | BB-5-1 | BB-8-2 | B<br>КТ<br>1 | 0,53 (I) | 331,24 |
| A-2-11 | (5-Аміно-2-метил-2H-[1,2,3]триазол-4-ілметил)-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-амін | A-4-2 | - | E<br>КТ<br>4 | 0,57 (I) | 332,17 |
| A-2-12 | [3-Аміно-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-піразол-4-ілметил]-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-амін | A-1-5 | - | A<br>КТ<br>5 | 0,79 (I) | 447,31 |
| A-2-13 | [4-Аміно-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2H-піразол-3-ілметил]-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-амін | A-1-6 | - | A<br>КТ<br>2.5 | 0,80 (I) | 447,30 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A-2-14 | (3-Аміно-1-метил-1H-піразол-4-ілметил)-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-4-метилпіперидин-4-іл]-амін | A-1-7 | - | A КТ 4 | 0,67 (I) | 332,27 |
| A-2-15 | (3-Аміно-1-метил-1H-піразол-4-ілметил)-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-азепан-4-іл]-амін | BB-5-1 | BB-8-3 | B КТ 18 | 0,69 (I) | 332,25 |
| A-2-16 | 4-{[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-3-метилпіролідин-3-іламіно]-метил}-1-метил-1H-піразол-3-іламін | A-1-8 | - | A КТ 2 | 0,66 (I) | 318,22 |
| A-2-17 | (3-Аміно-1-метил-1H-піразол-4-ілметил)-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-3-іл]-амін | BB-5-1 | BB-8-4 | B КТ 20 | 0,64 (I) | 318,22 |
| A-2-18 | 4-{[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-азетидин-3-іламіно]-метил}-1-метил-1H-піразол-3-іламін | BB-5- | BB-33-1 | F 110 1 | 0,57 (I) | 290,04 |

Синтез проміжних сполук формули A-3

Метод A1 (або A2, відповідно) (Циклізація A-2)

До р-ну проміжної сполуки A-2 (1 екв.) у MeCN (або ДХМ, відповідно) (від 3,7 до 10 мл/ммоль) додавали CDI (або DSC, відповідно) (від 1,2 до 2 екв.), та реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали надлишкову кількість CDI (від 0,5 до 1 екв.). Розчинник випарювали та залишок розподіляли між EtOAc або ДХМ та водою. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc або ДХМ/MeOH, за допомогою осадження з суміші ДХМ/MeOH/$Et_2O$ або MeCN, або за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 12.

Метод B (Циклізація D-1)

Р-н проміжної сполуки D-1 (1 екв.) у ДМФА (8 мл/ммоль) нагрівали при 120 °C під мікрохвильовим опроміненням впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та розподіляли між EtOAc та $H_2O$. Орг. фазу промивали $H_2O$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 15

| A-3 | Назва | Реагент A-2 або D-1 | Метод T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| A-3-1A | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | A-2-1A | A1 КТ 0,5 | 1,15 (I) | 460,16 |
| A-3-1B | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | A-2-1B | A1 КТ 0,8 | 1,13 (I) | 460,28 |
| A-3-2 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-2-2 | A1 КТ 1,5 | 1,16 (I) | 460,26 |
| A-3-3 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | A-2-3 | A1 КТ 18 | 0,85 (II) | 344,10 |
| A-3-4 | 1-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,3,6,7-тетрагідропурин-2-он | A-2-4 | A1 КТ 18 | 1,07 (II) | 460,24 |
| A-3-5 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-2-5 | A1 КТ 1.5 | 0,93 (II) | 344,18 |
| A-3-6 | 5-[(R)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піролідин-3-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-2-6 | A1 КТ 2 | 0,70 (II) | 330,09 |
| A-3-7 | 3-Бензил-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-3,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он | A-2-7 | A1 (ТГФ замість MeCN) 80 24 | 0,93 (II) | 421,13 |
| A-3-8 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-6,7-дигідро-4H-оксазоло[5,4-d]піримідин-5-он | D-1-1 | B 120 0,13 | 0,89 (II) | 345,19 |
| A-3-9 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-6,7-дигідро-4H-тіазоло[5,4-d]піримідин-5-он | A-2-8 | A1 КТ 24 | 0,90 (II) | 361,07 |
| A-3-10 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он | A-2-9 | A1 КТ 3,5 | 0,89 (II) | 345,20 |
| A-3-11 | 5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-2-10 | A1 КТ 0,25 | 0,83 (I) | 357,21 |
| A-3-12 | 6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-2-метил-2,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он | A-2-11 | A1 КТ 18 | 0,81 (I) | 358,21 |
| A-3-13 | 5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-2-12 | A1 КТ 2 | 1,06 (I) | 473,29 |
| A-3-14 | 6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он | A-2-13 | A1 КТ 1 | 1,06 (I) | 473,27 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| A-3-15 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-4-метилпіперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-2-14 | A1<br>КТ<br>18 | 1,02 (I) | 358,22 |
| A-3-16 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-азепан-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-2-15 | A1<br>КТ<br>2 | 1,03 (I) | 358,21 |
| A-3-17 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-3-метилпіролідин-3-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-2-16 | A1<br>КТ<br>0,5 | 0,94 (I) | 344,18 |
| A-3-18 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-3-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-2-17 | A1<br>КТ<br>1 | 0,99 (I) | 344,16 |
| A-3-19 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-азетидин-3-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-2-18 | A2<br>45<br>18 | 0,61 (I) | 316,17 |

Синтез проміжних сполук формули A-4

До р-ну аміну BB-24 (1 екв.) та кетону BB-8 (від 1,1 до 1,2 екв.) у ТГФ (10 мл/ммоль) додавали AcOH (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 5 хвил. при КТ. Порціями додавали $NaBH(OAc)_3$ (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc/MeOH.

Таблиця 16

| A-4 | Назва | Реагент BB-24 | Реагент BB-8 | час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A-4-1 | Складний трет-бутиловий ефір (5-{[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іламіно]-метил}-2-метил-2H-[1,2,3]триазол-4-іл)-карбамінової кислоти | BB-24-1 | BB-8-1 | 2 | 0,80 (II) | 419,19 |
| A-4-2 | Складний трет-бутиловий ефір {5-[(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іламіно)-метил]-2-метил-2H-[1,2,3]триазол-4-іл}-карбамінової кислоти | BB-24-1 | BB-8-2 | 1,5 | 0,78 (I) | 432,29 |

Синтез проміжних сполук формули B-1

До суспензії проміжної сполуки A-2 (1 екв.) у безв. ТГФ (3 мл/ммоль) додавали TEA (3 екв.). Реакц. суміш охолоджували до 0 °C та додавали $Boc_2O$ (1,1 екв.). Суміш перемішували впродовж 10 хвил. при 0 °C та при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та розподіляли між EtOAc та водою. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/MeOH або Hept/EtOAc.

Таблиця 17

| B-1 | Назва | Реагент A-2 | T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| B-1-1 | Складний трет-бутиловий ефір (3-аміно-1-метил-1H-піразол-4-ілметил)-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти | A-2-5 | КТ 18 | 0,91 (II) | 418,08 |

Синтез проміжних сполук формули B-2

Метод A ($NaBH(OAc)_4$ / AcOH / ТГФ)

До р-ну аміну B-1 (1 екв.) та альдегіду BB-12 (1,2 екв.) у ТГФ (від 4 до 5 мл/ммоль) додавали AcOH (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 5 хвил. при КТ. Порціями додавали $NaBH(OAc)_3$ (від 1,5 до 2 екв.), та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали надлишкову кількість $NaBH(OAc)_3$ (від 0,2 до 1 екв.). Реакц. суміш гасили насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc/MeOH.

Метод B ($NaBH_4$ / TFE)

Р-н аміну B-1 (1 екв.) та альдегіду BB-12 (1 екв.) у TFE (2 мл/ммоль) перемішували впродовж 10 хвил. при 35 °C та охолоджували до 0 °C. Порціями додавали $NaBH_4$ (1,2 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж заданого часу при заданій температурі (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали надлишкову кількість альдегіду BB-12 (1 екв.). Реакційну суміш гасили насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 18

| B-2 | Назва | Реагент B-1 | Реагент BB-12 | Метод T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| B-2-1 | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-метил-3-[(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-аміно]-1H-піразол-4-ілметил}-карбамінової кислоти | B-1-1 | BB-12-1 | A КТ 48 | 1,03 (II) | 577,03 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| B-2-2 | Складний трет-бутиловий ефір {3-[(6-хлор-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-аміно]-1-метил-1H-піразол-4-ілметил}-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти | B-1-1 | BB-12-2 | A<br>КТ<br>48 | 1,08 (II) | 611,06 |
| B-2-3 | Складний трет-бутиловий ефір [1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-[3-(2-фтор-6-трифторметилбензиламіно)-1-метил-1H-піразол-4-ілметил]-карбамінової кислоти | B-1-1 | BB-12-3 | B<br>35<br>4 | 1,09 (II) | 594,02 |

Синтез проміжних сполук формули B-3

До р-ну проміжної сполуки B-2 (1 екв.) у ДХМ (від 4 до 16,5 мл/ммоль) додавали ТФОК (від 1 до 3,2 мл/ммоль), та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили 2М водн. р-ном NaOH до pH 12-13 та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/MeOH.

Таблиця 19

| B-3 | Назва | Реагент B-2 | T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| B-3-1 | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-метил-3-[(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-аміно]-1H-піразол-4-ілметил}-амін | B-2-1 | КТ<br>4 | 0,77 (II) | 477,10 |
| B-3-2 | {3-[(6-Хлор-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-аміно]-1-метил-1H-піразол-4-ілметил}-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | B-2-2 | КТ<br>3.5 | 0,82 (II) | 511,08 |
| B-3-3 | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-[3-(2-фтор-6-трифторметилбензиламіно)-1-метил-1H-піразол-4-ілметил]-амін | B-2-3 | КТ<br>1 | 0,82 (II) | 494,10 |

Синтез проміжних сполук формули C-1

Метод A ($NaBH(OAc)_4$ / AcOH / ТГФ)

До р-ну аміну BB-5 (1 екв.) та кетону BB-13 (від 1,1 до 1,2 екв.) у ТГФ (4 мл/ммоль) додавали AcOH (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 5 хвил. при КТ. Порціями додавали $NaBH(OAc)_3$ (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили 1М водн. р-ном NaOH до pH 10 та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи EtOAc/MeOH.

Метод B ($NaBH_4$ / TFE)

Р-н альдегіду BB-14 (1 екв.) та аміну BB-15 (1,1 екв.) у TFE (2 мл/ммоль) перемішували впродовж 5 хвил. при 40 °C та охолоджували до 0 °C. Порціями додавали $NaBH_4$ (1,2 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж заданого часу при заданій температурі (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили

над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод С (відновлення нітрогрупи з С-4)

До р-ну проміжної сполуки С-4 (1 екв.) у EtOH (4,5 мл/ммоль) додавали 10 % Pd/C (0,02 екв.), зволожений ~50 % води, та реакц. суміш гідрували при атмосферному тиску впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш фільтрували через набивку Целіту та фільтрат концентрували у вакуумі.

Таблиця 20

| С-1 | Назва | Реагент ВВ-5 або ВВ-14 | Реагент ВВ-13 або ВВ-15 | Метод Т [°С] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| С-1-1 | Складний трет-бутиловий ефір 3-[(3-аміно-1-метил-1Н-піразол-4-ілметил)-аміно]-піролідин-1-карбонової кислоти | ВВ-5-1 | ВВ-13-1 | А<br>КТ<br>18 | 0,49 (II) | 296,16 |
| С-1-2 | Складний трет-бутиловий ефір 4-[(3-аміно-1-метил-1Н-піразол-4-ілметил)-аміно]-піперидин-1-карбонової кислоти | ВВ-5-1 | ВВ-13-2 | А<br>КТ<br>1 | 0,51 (II) | 310,13 |
| С-1-3 | Складний трет-бутиловий ефір 4-[(3-аміно-1-метил-1Н-піразол-4-ілметил)-аміно]-азепан-1-карбонової кислоти | ВВ-14-1 | ВВ-15-1 | В<br>40<br>1 | 0,53 (II) | 324,19 |
| С-1-4 | Складний трет-бутиловий ефір 4-[(4-аміно-1-метил-1Н-піразол-3-ілметил)-аміно]-піперидин-1-карбонової кислоти | С-4-1 | | С<br>КТ<br>4.5 | 0.48 (I) | 310,28 |

Синтез проміжних сполук формули С-2

До р-ну проміжної сполуки С-1 (1 екв.) у MeCN (3,7 мл/ммоль) додавали CDI (від 1,2 до 2 екв.), та реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Розчинник випарювали та залишок розподіляли між ДХМ та водою. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc, або розтирали у MeCN та тверду речовину відфільтровували.

Таблиця 21

| C-2 | Назва | Реагент C-1 | T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| C-2-1 | Складний трет-бутиловий ефір 3-(2-метил-6-оксо-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл)-піролідин-1-карбонової кислоти | C-1-1 | КТ 0,5 | 0,73 (II) | 321,98 |
| C-2-2 | Складний трет-бутиловий ефір 4-(2-метил-6-оксо-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти | C-1-2 | КТ 0,7 | 0,75 (II) | 336,14 |
| C-2-3 | Складний трет-бутиловий ефір 4-(2-метил-6-оксо-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл)-азепан-1-карбонової кислоти | C-1-3 | КТ 18 | 0,77 (II) | 350,24 |
| C-2-4 | Складний трет-бутиловий ефір 4-(2-метил-5-оксо-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-6-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти | C-1-4 | КТ 0,5 | 0,75 (I) | 336,38 |

Синтез проміжних сполук формули C-3

До р-ну проміжної сполуки Ii (1 екв.) у ДХМ (від 4 до 10 мл/ммоль) додавали ТФОК (від 1 до 1,6 мл/ммоль) при 0 °C, та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш охолоджували до 0 °C, гасили 32 % водн. р-ном NaOH доти, поки pH не досягне 12 – 13, та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Таблиця 22

| C-3 | Назва | Реагент Ii | T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| C-3-1 | 2-Метил-5-піролідин-3-іл-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ii-1 | КТ 18 | 0,64 (II) | 380,17 |
| C-3-2 | 2-Метил-5-піперидин-4-іл-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ii-2 | КТ 0.75 | 0,62 (II) | 394,08 |
| C-3-3 | 5-Азепан-4-іл-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ii-3 | КТ 0.5 | 0,64 (II) | 408,22 |
| C-3-4 | 2-Метил-6-піперидин-4-іл-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ii-4 | КТ 1.5 | 0,67 (I) | 394,22 |
| C-3-5 | 2-Метил-5-піперидин-4-іл-7-[1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ii-5 | КТ 1 | 0,69 (I) | 408,29 |
| C-3-6 | 7-(2-Циклопропілбензил)-2-метил-5-піперидин-4-іл-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ii-6 | КТ 1 | 0,67 (I) | 366,28 |

Синтез проміжних сполук формули C-4

Р-н альдегіду ВВ-4 (1 екв.) та аміну ВВ-15 (1,1 екв.) у MeOH (4 мл/ммоль) перемішували впродовж 1,5 год. при КТ та охолоджували до 0 °C. Порціями додавали $NaBH_4$ (1.6 екв.), та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело**

**посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили 1М водн. р-ном NaOH та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 23

| С-4 | Назва | Реагент ВВ-4 | Реагент ВВ-15 | час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| С-4-1 | Складний трет-бутиловий ефір 4-[(1-метил-4-нітро-1Н-піразол-3-ілметил)-аміно]-піперидин-1-карбонової кислоти | ВВ-4-3 | ВВ-15-2 | 0,5 | 0,61 (I) | 340,39 |

Синтез проміжних сполук формули D-1

До р-ну альдегіду ВВ-19 (1 екв.) та аміну ВВ-7 (1,4 екв.) у ТГФ (10 мл/ммоль) додавали AcOH (1,5 екв.) з наступним додаванням $NaBH(OAc)_3$ (1,5 екв.). Реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/МеОН.

Таблиця 24

| D-1 | Назва | Альдегід ВВ-19 | Амін ВВ-7 | час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| D-1-1 | Складний метиловий ефір (4-{[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іламіно]-метил}-2-метилоксазол-5-іл)-карбамінової кислоти | ВВ-19-1 | ВВ-7-1 | 18 | 0,70 (II) | 377,27 |

Синтез проміжних сполук формули E-1

Метод А ($NaBH(OAc)_3$ / ТГФ)

До р-ну кетону ВВ-26 (1 екв.) та аміну ВВ-7 (1 екв.) у ТГФ (8 мл/ммоль) додавали AcOH (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 20 хвил. при КТ. Порціями додавали $NaBH(OAc)_3$ (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали надлишкову кількість $NaBH(OAc)_3$ (1 екв.) при КТ. Суміш розподіляли між EtOAc та насич. водн. р-ном $NaHCO_3$. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод В ($Ti(OiPr)_4$ / $NaBH_4$)

Суспензію кетону ВВ-26 (1 екв.) та аміну ВВ-7 (1,05 екв.) у ізопропоксиді титану(IV) (3 екв.) перемішували при КТ впродовж 18 год. Реакц. суміш охолоджували до -10 °С та послідовно додавали EtOH (1 мл/ммоль), ТГФ (1 мл/ммоль) та $NaBH_4$ (3 екв.). Суміші давали досягнути КТ впродовж 1 год. та додатково перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили водою при 0 °С та фільтрували. Фільтрат екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Метод С ($NaBH_4$ / TFE)

Р-н кетону ВВ-26 (1 екв.) та аміну ВВ-7 (1,1 екв.) у TFE (2 мл/ммоль) перемішували впродовж 1 – 2,5 год. при КТ та охолоджували до 0 °С. Порціями додавали $NaBH_4$ (від 1,5 до 2 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 20 хвил. при 0 °С та впродовж заданого часу при КТ (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили при 0 °С насич.

водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 25

| E-1 | Назва | Реагент BB-26 | Реагент BB-7 | Метод час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| E-1-1 | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-[1-(1-метил-4-нітро-1H-піразол-3-іл)-етил]-амін | BB-26-1 | BB-7-1 | A 144 | 0,77 (I) | 362,23 |
| E-1-2 | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[4-нітро-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2H-піразол-3-іл]-етил}-амін | BB-26-2 | BB-7-1 | B 2 | 1,01 (I) | 478,18 |
| E-1-3 | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[4-нітро-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-піразол-3-іл]-етил}-амін | BB-26-4 | BB-7-1 | C 0,5 | 0,87 (I) | 432,24 |
| E-1-4 | (2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-{1-[4-нітро-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-піразол-3-іл]-етил}-амін | BB-26-4 | BB-7-2 | C 2,5 | 0,80 (I) | 445,23 |
| E-1-5 | [1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[4-нітро-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-піразол-3-іл]-етил}-амін | BB-26-4 | BB-7-8 | C 0 | 0,85 (I) | 452,22 |
| E-1-6 | [1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[4-нітро-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-піразол-3-іл]-етил}-амін | BB-26-4 | BB-7-7 | C 0 | 0,86 (I) | 468,25 |

Синтез проміжних сполук формули E-2

Метод A: Гідрування

До р-ну проміжної сполуки E-1 (1 екв.) у EtOH (від 7 до 7,5 мл/ммоль) додавали 10 % Pd/C (0,02 екв.), зволожений ~50 % води, та реакц. суміш гідрували при атмосферному тиску впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш фільтрували через набивку Целіту та фільтрат концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 5.

Метод B: Відновлення

До р-ну проміжної сполуки E-1 (1 екв.) у MeOH (9 мл/ммоль) додавали $CoCl_2$ (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 5 хвил. при КТ та охолоджували до 0 °C. Порціями додавали $NaBH_4$ (5 екв.) та суміш перемішували впродовж 15 хвил. при 0 °C (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили при 0 °C водою та MeOH випарювали. Залишок розподіляли між EtOAc та водою та водн. фазу додатково екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Таблиця 26

| E-2 | Назва | Реагент E-1 | час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| E-2-1 | [1-(4-Аміно-1-метил-1H-піразол-3-іл)-етил]-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | E-1-1 | 4 | 0,59 (I) | 332,28 |
| E-2-2 | {1-[4-Аміно-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2H-піразол-3-іл]-етил}-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | E-1-2 | 24 | 0,92 (I) | 448,25 |
| E-2-3 | {1-[4-Аміно-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-піразол-3-іл]-етил}-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | E-1-3 | A 2 | 0,71 (I) | 402,09 |
| E-2-4 | {1-[4-Аміно-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-піразол-3-іл]-етил}-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-амін | E-1-4 | A 2 | 0,62 (I) | 415,32 |
| E-2-5 | {1-[4-Аміно-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-піразол-3-іл]-етил}-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | E-1-5 | B 0,25 | 0,68 (I) | 422,24 |
| E-2-6 | {1-[4-Аміно-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-піразол-3-іл]-етил}-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | E-1-6 | A 2 | 0,70 (I) | 438,30 |

Синтез проміжних сполук формули E-3

До р-ну проміжної сполуки E-2 (1 екв.) у MeCN (від 8,5 до 14,3 мл/ммоль) додавали CDI (від 1,2 до 1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Розчинник випарювали та залишок розподіляли між ДХМ та водою або насич. водн. р-ном $NaHCO_3$. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 50

| E-3 | Назва | Реагент E-2 | T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| E-3-1 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,7-диметил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | E-2-1 | КТ 18 | 0,94 (I) | 358,44 |
| E-3-2 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | E-2-2 | КТ 1,5 | 1,17 (I) | 474,19 |
| E-3-3 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | E-2-3 | КТ 0,5 | 1,00 (I) | 428,25 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| E-3-4 | 6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | E-2-4 | КТ 0,5 | 0,84 (I) | 441,23 |
| E-3-5 | 6-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | E-2-5 | КТ 1,5 | 1,02 (I) | 448,22 |
| E-3-6 | 6-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | E-2-6 | КТ 1,5 | 1,02 (I) | 464,27 |

Синтез проміжних сполук формули E-4

До р-ну аміну BB-28 (1 екв.) та альдегіду або кетону BB-12 (2 екв.) у ТГФ (2,6 мл/ммоль) додавали AcOH (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 18 год. при КТ. Порціями додавали $NaBH_4$ (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. ). Суміш розподіляли між EtOAc та насич. водн. р-ном $NaHCO_3$. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 27

| E-4 | Назва | Реагент BB-28 | Реагент BB-12 | час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| E-4-1 | 1-Метил-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1H-піразол-4-карбонітрил | BB-28-1 | BB-12-4 | 2 | 0,90 (I) | 281,20 |

Синтез проміжних сполук формули E-5

Метод A (Приєднання реактиву Гриньяра з використанням нітрилів E-4)

До перемішуваного р-ну нітрилу E-4 (1 екв.) у ТГФ (6 мл/ммоль) під аргоном при 0 °C краплинами додавали 3M р-н $R^4MgBr$ у $Et_2O$ (6 екв.). Реакц. суміші давали досягнути КТ та перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали надлишкові кількості 3M р-ну $R^4MgBr$ у $Et_2O$ (2 екв.). Суміш охолоджували до 0 °C, гасили насич. водн. р-ном $NH_4Cl$ та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод B (Реакція Хека з використанням бромідів E-7 або E-8)

Суміш броміду E-7 або E-8 (1 екв.), $K_2CO_3$ (1,2 екв.), $Pd(OAc)_2$ (0,03 екв.) та 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану (0,06 екв.) у суміші ДМФА (2,5 мл/ммоль) та $H_2O$ (0,6 мл/ммоль) продували Ar та краплинами додавали бутилвініловий ефір (5 екв.) при КТ. Реакц. суміш нагрівали при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Після охолодження до КТ, додавали 1M водн. розчин HCl (2 мл/ммоль) та суміш перемішували впродовж 1 год. при КТ. Суміш нейтралізували насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 28

| E-5 | Назва | Реагент E-4, E-7 або E-8 | Реагент $R^4MgBr$ або вініловий ефір | Метод T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| E-5-1 | 1-[1-Метил-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етанон | E-4-1 | MeMgBr, у вигляді 3M р-ну у $Et_2O$ | A 80 3 | 0,91 (I) | 298,22 |
| E-5-2 | 1-[1-(Тетрагідропіран-2-іл)-3-(2-трифтор-метилбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етанон | E-8-1 | Бутилвініловий ефір | B 105 18 | 1,01 (I) | 368,24 |
| E-5-3 | 1-[3-(2-Циклопропілбензиламіно)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-етанон | E-7-2 | Бутилвініловий ефір | B 100 3 | 0,89 (I) | 270,35 |
| E-5-4 | 1-[3-(2-Циклопропілбензиламіно)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-піразол-4-іл]-етанон | E-8-2 | Бутилвініловий ефір | B 100 2 | 1,00 (I) | 340,24 |
| E-5-5 | 1-{1-Метил-3-[(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-аміно]-1H-піразол-4-іл}-етанон | E-7-4 | Бутилвініловий ефір | B 100 18 | 0,76 (I) | 299,22 |

Синтез проміжних сполук формули E-6

Метод A

Суспензію кетону E-5 або E-10 (1 екв.) та аміну BB-7 (від 1,1 до 1,2 екв.) у ізопропоксиді титану(IV) (від 3 до 5 екв.) перемішували при КТ впродовж 18 год. Реакц. суміш охолоджували до 0 °C та послідовно додавали EtOH (від 1 до 2,5 мл/ммоль), ТГФ (1 мл/ммоль) та $NaBH_4$ (3 екв.). Суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**), гасили водою при 0 °C та за необхідності фільтрували через набивку Целіту. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод B

До суміші кетону E-5 або E-10 (1 екв.) та аміну BB-7 (від 1,1 до 1,2 екв.) у ТГФ (3 мл/ммоль) додавали ізопропоксид титану(IV) (від 3 до 4,4 екв.) та р-н перемішували при КТ впродовж 18 год. Суміш охолоджували до 0 °C та послідовно додавали MeOH (6 мл/ммоль) та $NaBH_4$ (від 1,3 до 2 екв.). Після перемішування впродовж заданого часу при КТ (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**), реакційну суміш гасили водою та 1M р-ном NaOH та екстрагували за допомогою EtOAc. За необхідності виконували фільтрування через набивку Целіту. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc, або за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 5 або 8.

Таблиця 29

| Е-6 | Назва | Реагент Е-5 або Е-10 | Реагент ВВ-7 | Метод час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Е-6-1 | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[1-метил-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1Н-піразол-4-іл]-етил}-амін | Е-5-1 | ВВ-7-1 | 1 | 0,89 (I) | 490,28 |
| Е-6-2 | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[1-(тетрагідро-піран-2-іл)-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1Н-піразол-4-іл]-етил}-амін | Е-5-2 | ВВ-7-1 | А 18 | 0,96 (I) | 560,38 |
| Е-6-3 | {1-[1-Циклопропіл-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1Н-піразол-4-іл]-етил}-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | Е-10-1 | ВВ-7-1 | А 1 | 0,98 (I) | 516,39 |
| Е-6-4 | {1-[1-Циклопропіл-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1Н-піразол-4-іл]-етил}-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | Е-10-1 | ВВ-7-7 | А 0,5 | 0,93 (I) | 552,33 |
| Е-6-5 | [1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[1-метил-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1Н-піразол-4-іл]-етил}-амін | Е-5-1 | ВВ-7-7 | А 0,5 | 0,92 (I) | 526,38 |
| Е-6-6 | {1-[3-(2-Циклопропілбензиламіно)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-етил}-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | Е-5-3 | ВВ-7-1 | В 1 | 0,91 (I) | 462,36 |
| Е-6-7 | [1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[1-метил-3-(2-трифтор-метилбензиламіно)-1Н-піразол-4-іл]-етил}-амін | Е-5-1 | ВВ-7-8 | А 0,5 | 0,89 (I) | 510,26 |
| Е-6-8 | [1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[3-(2-циклопропілбензиламіно)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-етил}-амін | Е-5-3 | ВВ-7-8 | В 18 | 0,91 (I) | 482,08 |
| Е-6-9 | {1-[3-(2-Циклопропіл-бензиламіно)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-етил}-[1-(2-дифторметил-6-фтор-феніл)-піперидин-4-іл]-амін | Е-5-3 | ВВ-7-7 | В 0,5 | 0,92 (I) | 498,15 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| E-6-10 | {1-[3-(2-Циклопропілбензиламіно)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-етил}-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | E-5-3 | BB-7-9 | B 0,5 | 0,92 (I) | 488,37 |
| E-6-11 | (2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-{1-[1-метил-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-амін | E-5-1 | BB-7-2 | B 2 | 0,86 (I) | 503,33 |
| E-6-12 | [1-(2-Циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[1-метил-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-амін | E-5-1 | BB-7-9 | B 0,5 | 0,93 (I) | 516,24 |
| E-6-13 | [1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[1-циклопропіл-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-амін | E-10-1 | BB-7-8 | A 0,5 | 0,93 (I) | 536,22 |
| E-6-14 | {1-[1-Циклопропіл-3-(2-циклопропілбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-амін | E-10-2 | BB-7-1 | B 3 | 0,95 (I) | 488,34 |
| E-6-15 | [1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[1-циклопропіл-3-(2-циклопропілбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-амін | E-10-2 | BB-7-8 | B 3 | 0,94 (I) | 508,32 |
| E-6-16 | {1-[1-Циклопропіл-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-амін | E-10-1 | BB-7-2 | A 0,5 | 0,91 (I) | 529,18 |
| E-6-17 | (4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-{1-[1-метил-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-амін | E-5-1 | BB-7-10 | A 1 | 0,88 (I) | 539,26 |
| E-6-18 | [1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[1-(тетрагідропіран-2-іл)-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-амін | E-5-2 | BB-7-7 | A 0,5 | 0,97 (I) | 596,33 |
| E-6-19 | [1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[1-(тетрагідропіран-2-іл)-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-амін | E-5-2 | BB-7-8 | A 1 | 0,98 (I) | 580,31 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| E-6-20 | (4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-{1-[1-(тетрагідропіран-2-іл)-3-(2-трифторметил-бензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-амін | E-5-2 | BB-7-10 | A 0,5 | 0,98 (I) | 609,09 |
| E-6-21 | [1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-(1-{1-метил-3-[(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-аміно]-1H-піразол-4-іл}-етил)-амін | E-5-5 | BB-7-1 | B 0,5 | 0,83 (I) | 491,26 |
| E-6-22 | (2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-(1-{1-метил-3-[(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-аміно]-1H-піразол-4-іл}-етил)-амін | E-5-5 | BB-7-2 | B 0,5 | 0,77 (I) | 504,26 |
| E-6-23 | {1-[1-Циклопропіл-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-амін | E-10-1 | BB-7-10 | B 1 | 0,92 (I) | 565,27 |
| E-6-24 | [1-(2-Бром-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[1-циклопропіл-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-амін | E-10-1 | BB-7-11 | B 1,5 | 0,93 (I) | 580,20 |
| E-6-25 | (2'-Метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-{1-[1-метил-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-амін | E-5-1 | BB-7-12 | A 1,5 | 0,93 (I) | 557,32 |
| E-6-26 | {1-[3-(2-Циклопропілбензиламіно)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-етил}-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-амін | E-5-3 | BB-7-2 | B 1,5 | 0,86 (I) | 475,31 |
| E-6-27 | {1-[3-(2-Циклопропілбензиламіно)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-етил}-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-амін | E-5-3 | BB-7-10 | B 1,5 | 0,91 (I) | 511,31 |
| E-6-28 | {1-[3-(2-Циклопропілбензиламіно)-1-(тетрагідро-піран-2-іл)-1H-піразол-4-іл]-етил}-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-амін | E-5-4 | BB-7-10 | B 1 | 0,98 (I) | 581,38 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| E-6-29 | [1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[3-(2-циклопропілбензиламіно)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-піразол-4-іл]-етил}-амін | E-5-4 | BB-7-8 | B 1 | 0,98 (I) | 552,36 |
| E-6-30 | {1-[3-(2-Циклопропілбензиламіно)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-етил}-(2'-метокси-4'-трифтор-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-амін | E-5-3 | BB-7-12 | A 1 | 0,91 (I) | 529,14 |
| E-6-31 | (4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-{1-[1-метил-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-амін | E-5-1 | BB-7-13 | A 0,5 | 0,87 (I) | 523,21 |
| E-6-32 | (4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-{1-[3-(2-циклопропілбензиламіно)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-етил}-амін | E-5-3 | BB-7-13 | A 0,5 | 0,87 (I) | 495,26 |
| E-6-33 | {1-[1-Циклопропіл-3-(2-циклопропілбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-амін | E-10-2 | BB-7-2 | B 0,5 | 0,90 (I) | 501,37 |
| E-6-34 | {1-[1-Циклопропіл-3-(2-циклопропілбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етил}-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-амін | E-10-2 | BB-7-10 | B 0,5 | 0,95 (I) | 537,38 |
| E-6-35 | [1-(2-Бром-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-{1-[3-(2-циклопропілбензиламіно)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-етил}-амін | E-5-3 | BB-7-11 | B 1 | 0,93 (I) | 526,28 |

Синтез проміжних сполук формули E-7

Метод A

Р-н аміну BB-34 (1 екв.) та альдегіду або кетону BB-12 (від 1,05 до 1,1 екв.) у MeOH (від 2 до 4 мл/ммоль) перемішували впродовж 1 год. при КТ. Порціями додавали $NaBH_4$ (від 1,6 до 2 екв.) при 0 °C, та реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили $H_2O$ при 0 °C та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи EtOAc/MeOH.

Метод B

Р-н аміну BB-34 (1 екв.), альдегіду або кетону BB-12 (1,1 екв.) та AcOH (1,1 екв.) у MeOH (1,5 мл/ммоль) перемішували під Ar впродовж 1 год. при КТ. Додавали діоксид-дихлорид молібдену(VI) (0,05 екв.) у MeOH (1,5 мл/ммоль) при КТ з наступним додаванням фенілсилану (1,5 екв.). Реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та гасили насич. р-ном $NaHCO_3$. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ та об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи EtOAc/MeOH.

Таблиця 30

| E-7 | Назва | Реагент BB-34 | Реагент BB-12 | Метод T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| E-7-1 | (4-Бром-1H-піразол-3-іл)-(2-трифторметил-бензил)-амін | BB-34-1 | BB-12-4 | A<br>0<br>1,5 | 0,91 (I) | 320,02 |
| E-7-2 | (4-Бром-1-метил-1H-піразол-3-іл)-(2-циклопропілбензил)-амін | BB-34-2 | BB-12-5 | A<br>КТ<br>2,5 | 0,97 (I) | 305,85 |
| E-7-3 | (4-Бром-1H-піразол-3-іл)-(2-циклопропіл-бензил)-амін | BB-34-1 | BB-12-5 | A<br>КТ<br>1 | 0,89 (I) | 292,18 |
| E-7-4 | (4-Бром-1-метил-1H-піразол-3-іл)-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-амін | BB-34-2 | BB-12-1 | B<br>КТ<br>18 | 0,87 (I) | 335,08 |

Синтез проміжних сполук формули E-8

До суспензії або розчину проміжної сполуки E-7 (1 екв.) у ДХМ (від 2 до 4 мл/ммоль) додавали TsOH (0,1 екв.) та 3,4-дигідро-2H-піран (1,3 екв.). Реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та гасили насич. водн. р-ном $NaHCO_3$. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ, орг. фазу промивали насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 31

| E-8 | Назва | Реагент E-7 | T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| E-8-1 | [4-Бром-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-піразол-3-іл]-(2-трифторметилбензил)-амін | E-7-1 | 50<br>20 | 1,08 (I) | 404,09 |
| E-8-2 | [4-Бром-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-піразол-3-іл]-(2-циклопропілбензил)-амін | E-7-3 | 45<br>18 | 1,06 (I) | 376,17 |

Синтез проміжних сполук формули E-9

До р-ну THP-захищеної проміжної сполуки E-5 (1 екв.) у ДХМ (2 мл/ммоль) краплинами додавали ТФОК (1,5 мл/ммоль). Р-н перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**), гасили при 0 °C 1M водн. р-ном NaOH до pH 10-11 та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 32

| E-9 | Назва | Реагент E-5 | T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| E-9-1 | 1-[3-(2-Трифторметилбензил-аміно)-1H-піразол-4-іл]-етанон | E-5-2 | КТ<br>1 | 0,82 (I) | 284,16 |
| E-9-2 | 1-[3-(2-Циклопропілбензил-аміно)-1H-піразол-4-іл]-етанон | E-5-4 | КТ<br>72 | 0,82 (I) | 256,33 |

Синтез проміжних сполук формули E-10

Суміш проміжних сполук E-9 (1 екв.), сполук бору BB-10 (2 екв.), $Na_2CO_3$ (2 екв.), 2,2'-біпіридилу (1 екв.) та $Cu(OAc)_2$ (1 екв.) у толуолі (від 10 до 12 мл/ммоль) продували $N_2$ та

нагрівали при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш розподіляли між EtOAc або ДХМ та насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 33

| E-10 | Назва | Реагент E-9 | Реагент BB-10 | T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| E-10-1 | 1-[1-Циклопропіл-3-(2-трифторметилбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етанон | E-9-1 | Циклопропілборонова кислота | 70 2,5 | 0,97 (I) | 324,22 |
| E-10-2 | 1-[1-Циклопропіл-3-(2-циклопропілбензиламіно)-1H-піразол-4-іл]-етанон | E-9-2 | Циклопропілборонова кислота | 80 2 | 0,95 (I) | 296,33 |

Синтез сполук формули Ia

Метод A1 (Алкілування A-3 або E-3: NaH/ТГФ)

До р-ну проміжної сполуки A-3 або E-3 (1 екв.) у суміші безв. ТГФ (від 3 до 7,3 мл/ммоль) та безв. ДМФА (від 0 до 0,7 мл/ммоль) додавали NaH (від 1,5 до 10 екв., у вигляді 60 % дисперсії у мінеральному маслі) при 0 °C. Суспензію перемішували впродовж 10 хвил. та додавали галогенід BB-9 (від 1,1 до 1,5 екв.) при 0 °C. Реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу під можливим мікрохвильовим опроміненням (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали надлишкову кількість NaH (0.5 екв., у вигляді 60 % дисперсії у мінеральному маслі) та/або галогеніду BB-9 (0.5 екв.). Суміш гасили водою або насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc, або за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 1, 2 або 5.

Метод A2 (Алкілування A-3 або E-3 з використанням NaH/ТГФ з наступним омиленням)

Подібний до методу A1, з тією відмінністю, що реакц. суміш гасили 2M водн. р-ном NaOH та перемішували ВН при КТ перед екстрагуванням за допомогою EtOAc.

Метод B (Реакція Міцунобу з A-3 або E-3)

До р-ну або суспензії проміжної сполуки A-3 або E-3 (1 екв.) та спирту BB-9 (від 1,1 до 6 екв.) у толуолі (від 3,4 до 24 мл/ммоль) додавали 1M р-н (трибутилфосфораніліден)ацетонітрилу у толуолі (від 1,1 до 2 екв.) під аргоном. Реакц. суміш нагрівали до заданої температури та перемішували впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, послідовно додавали надлишкові кількості 1M р-ну (трибутилфосфораніліден)ацетонітрилу у толуолі (0,2 екв.) під аргоном. Реакційну суміш гасили водою або насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою EtOAc або ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc або ДХМ/MeOH. За необхідності виконували додаткове очищення за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 2, 3, 4 або 5.

Метод C (Циклізація B-3)

До суспензії проміжної сполуки B-3 (1 екв.) у MeCN (від 5,1 до 11,2 мл/ммоль) додавали CDI (від 5 до 7 екв.), та реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Розчинник випарювали та залишок розподіляли між EtOAc та водою. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc/MeOH.

Метод D (Алкілування A-3: $K_2CO_3$/ДМФА)

До перемішуваного р-ну проміжної сполуки A-3 (1 екв.) у ДМФА (від 3,9 до 4,7 мл/ммоль) додавали $K_2CO_3$ (від 1,5 до 3 екв.) з наступним додаванням підходящого галогеніду BB-9 (від 1,3 до 1,5 екв.). Реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали надлишкові кількості галогеніду BB-9 (1 екв.) при КТ. Суміш розподіляли між EtOAc та $H_2O$. Орг. фазу промивали водою та соляним розчином, сушили над

$MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc та/або ДХМ/MeOH.

Метод E (Циклізація E-6)

До суспензії діаміну E-6 (1 екв.) у MeCN (або ДХМ, відповідно) (від 8 до 12,7 мл/ммоль) додавали DSC (або CDT, відповідно) (від 1,2 до 1,3 екв.) та необов'язково $Et_3N$ (3 екв.) при КТ. Реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та розподіляли між EtOAc або ДХМ та 1М р-ном NaOH або насич. р-ном $NaHCO_3$. Орг. фазу промивали водою та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc, або за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 4, 5, 8 або 10.

Таблиця 34

| Ia | Назва | Реагент A-3, B-3, E-3 або E-6 | Реагент BB-9 | Метод T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ia-1A | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 1) | A-3-1A | BB-9-1 | A1 КТ 66 | 1,30 (I) | 618,26 |
| Ia-1B | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 195) | A-3-1B | BB-9-1 | A1 КТ 2 | 1,29 (I) | 618,28 |
| Ia-2 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 5) | A-3-2 | BB-9-1 | A1 КТ 24 | 1,31 (I) | 618,38 |
| Ia-3 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(3-трифторметилпіразин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 11) | A-3-3 | BB-9-2 | A1 КТ 18 | 1,00 (II) | 504,17 |
| Ia-4 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 12) | A-3-3 | BB-9-3 | B 110 3 | 1,04 (II) | 503,19 |
| Ia-5 | 1-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-3-(2-трифторметилбензил)-7-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,3,6,7-тетрагідропурин-2-он (Приклад 13) | A-3-4 | BB-9-1 | A1 КТ 18 | 1,12 (II) | 618,17 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ia-6 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 15) | A-3-3 | BB-9-4 | B<br>110<br>18 | 1,01 (II) | 503,16 |
| Ia-7 | 7-(2-Циклопропоксибензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 21) | A-3-5 | BB-9-5 | A1<br>КТ<br>18 | 1,06 (II) | 490,15 |
| Ia-8 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 22) | B-3-1 | - | C<br>80<br>2 | 1,00 (II) | 503,09 |
| Ia-9 | 7-(6-Хлор-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 35) | B-3-2 | - | C<br>80<br>2 | 1,05 (II) | 537,07 |
| Ia-10 | 5-[(R)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 55) | A-3-6 | BB-9-1 | A1<br>КТ<br>18 | 0,91 (II) | 488,09 |
| Ia-11 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 61) | B-3-3 | - | C<br>80<br>72 | 1,06 (II) | 520,07 |
| Ia-12 | 3-Бензил-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-3,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он | A-3-7 | BB-9-1 | D<br>45 та 80<br>18 та 5 | 1,10 (II) | 579,16 |
| Ia-13 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-6,7-дигідро-4H-оксазоло[5,4-d]піримідин-5-он (Приклад 89) | A-3-8 | BB-9-6 | B<br>110<br>0,25 | 1,12 (II) | 503,15 |
| Ia-14 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-6,7-дигідро-4H-тіазоло[5,4-d]піримідин-5-он (Приклад 90) | A-3-9 | BB-9-6 | B<br>110<br>0,5 | 1,12 (II) | 519,04 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ia-15 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он (Приклад 128) | A-3-10 | BB-9-4 | B<br>110<br>2 | 1,17 (I) | 504,17 |
| Ia-16 | 5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 138) | A-3-11 | BB-9-7 | A1<br>мікрохвильове опромінення<br>100<br>0,75 | 1,01 (I) | 516,14 |
| Ia-17 | 6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-2-метил-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он (Приклад 145) | A-3-12 | BB-9-6 | B<br>110<br>1 | 1,17 (I) | 516,02 |
| Ia-18 | 6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-2-метил-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он (Приклад 146) | A-3-12 | BB-9-4 | B<br>110<br>18 | 1,07 (I) | 517,11 |
| Ia-19 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2-(2-триметил-силанілетоксиметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-3-2 | BB-9-7 | D<br>140<br>4<br>мікрохвильове опромінення | 1,26 (I) | 619,39 |
| Ia-20 | 5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 196) | A-3-13 | BB-9-1 | A1<br>КТ<br>18 | 1,27 (I) | 631,22 |
| Ia-21 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2-(2-триметил-силанілетоксиметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 199) | A-3-1B | BB-9-7 | A1<br>КТ<br>18 | 1,24 (I) | 619,25 |
| Ia-22 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он | E-3-1 | BB-9-1 | A1<br>КТ<br>3 | 1,22 (I) | 516,07 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ia-23 | 7-(2-Бром-6-трифтор-метилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-3-2 | BB-9-8 | A1<br>КТ<br>18 | 1,35 (I) | 696,27 |
| Ia-24 | 6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 216) | A-3-14 | BB-9-1 | A1<br>КТ<br>18 | 1,25 (I) | 631,40 |
| Ia-25 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-4-метилпіперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 217) | A-3-15 | BB-9-1 | A1<br>КТ<br>24 | 1,20 (I) | 516,26 |
| Ia-26 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-1 | - | E<br>40<br>3,5 | 1,21 (I) | 516,22 |
| Ia-27 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-азепан-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-3-16 | BB-9-1 | A1<br>КТ<br>5 | 1,22 (I) | 516,17 |
| Ia-28 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 228) | A-3-5 | BB-9-9 | B<br>110<br>1 | 1,19 (I) | 474,23 |
| Ia-29 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 230) | A-3-1A | BB-9-7 | A1<br>КТ<br>48 | 1,24 (I) | 619,22 |
| Ia-30 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-ізопропілбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 231) | A-3-5 | BB-9-10 | A1<br>КТ<br>18 | 1,22 (I) | 476,21 |
| Ia-31 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметоксибензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 232) | A-3-5 | BB-9-11 | A1<br>КТ<br>18 | 1,20 (I) | 518,19 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ia-32 | 7-(2-Хлорбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 233) | A-3-5 | BB-9-12 | A1<br>KT<br>18 | 1,17 (I) | 468,13 |
| Ia-33 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-3-метилпіролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-3-17 | BB-9-1 | A1<br>KT<br>18 | 1,15 (I) | 502,16 |
| Ia-34 | 7-(2,4-Дифтор-6-ізопропоксибензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 236) | A-3-5 | BB-9-13 | B<br>110<br>2 | 1,18 (I) | 528,23 |
| Ia-35 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 237) | E-3-2 | BB-9-1 | A1<br>KT<br>18 | 1,31 (I) | 632,19 |
| Ia-36 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-метил-4-трифторметилтіазол-5-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 240) | A-3-5 | BB-9-14 | B<br>110<br>18 | 1,16 (I) | 523,16 |
| Ia-37 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-3-18 | BB-9-1 | A1<br>KT<br>18 | 1,17 (I) | 502,18 |
| Ia-38 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-[1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-3-5 | BB-9-15 | B<br>110<br>1 | 1,21 (I) | 516,21 |
| Ia-39 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-гідроксибензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он | A-3-5 | BB-9-16 | A2<br>KT<br>5 | 1,15 (I) | 449,95 |
| Ia-40 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(4-ізопропілпіримідин-5-ілметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 249) | A-3-5 | BB-9-17 | B<br>110<br>5,5 | 1,19 (I) | 478,22 |
| Ia-41 | 7-(2-Етоксибензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 252) | A-3-5 | BB-9-18 | B<br>110<br>1 | 1,16 (I) | 478,19 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ia-42 | 4-(2-Циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 259) | A-3-3 | BB-9-9 | B<br>110<br>1 | 1,20 (I) | 474,20 |
| Ia-43 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-ізопропілбензил)-2-метил-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 260) | A-3-3 | BB-9-10 | A1<br>КТ<br>18 | 1,22 (I) | 476,20 |
| Ia-44 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-[1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | A-3-3 | BB-9-15 | B<br>110<br>2 | 1,18 (I) | 516,21 |
| Ia-45 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-азетидин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 264) | A-3-19 | BB-9-6 | B<br>100<br>1 | 1,17 (IV) | 474,01 |
| Ia-46 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(4-ізопропоксипіридазин-3-ілметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 267) | A-3-5 | BB-9-19 | B<br>100<br>18 | 0,89 (I) | 494,21 |
| Ia-47 | 4-(2-Циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (суміш діастереоізомерів) (Приклад 268) | E-3-3 | BB-9-9 | B<br>110<br>3,5 | 1,22 (I) | 558,34 |
| Ia-48 | 4-(2-Циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (суміш діастереоізомерів) (Приклад 269) | E-3-4 | BB-9-9 | B<br>110<br>18 | 1,14 (I) | 571,34 |
| Ia-51 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (суміш діастереоізомерів) (Приклад 313) | E-6-2 | - | E<br>КТ<br>1,5<br>+ 50<br>0,25 | 1,25 (I) | 586,40 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ia-53 | 6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (суміш діастереоізомерів) | E-3-4 | BB-9-6 | B<br>110<br>18 | 1,14 (I) | 599,35 |
| Ia-54 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (суміш діастереоізомерів) (Приклад 294) | E-3-3 | BB-9-1 | A1<br>KT<br>18 | 1,21 (I) | 586,35 |
| Ia-55 | 2-Циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-3 | - | E<br>KT<br>72 | 1,24 (I) | 542,28 |
| Ia-56 | 2-Циклопропіл-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-4 | - | E<br>KT<br>5 | 1,24 (I) | 578,15 |
| Ia-57 | 5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-5 | - | E<br>KT<br>18 | 1,22 (I) | 552,30 |
| Ia-58 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-6 | - | E<br>KT<br>20 | 1,22 (I) | 488,34 |
| Ia-59 | 5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-7 | - | E<br>KT<br>20 | 1,23 (I) | 536,23 |
| Ia-60 | 5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-8 | - | E<br>KT<br>5 | 1,20 (I) | 508,32 |
| Ia-61 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-9 | - | E<br>KT<br>4 | 1,18 (I) | 524,31 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ia-62 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-10 | - | E<br>КТ<br>3 | 1,22 (I) | 514,05 |
| Ia-63 | 6-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (суміш діастереоізомерів) | E-3-5 | BB-9-1 | A1<br>КТ<br>18 | 1,25 (I) | 606,32 |
| Ia-64 | 6-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он (суміш діастереоізомерів) | E-3-6 | BB-9-1 | A1<br>КТ<br>18 | 1,24 (I) | 622,34 |
| Ia-65 | 5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-11 | - | E<br>КТ<br>18 | 1,13 (I) | 529,13 |
| Ia-66 | 5-[1-(2-Циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-12 | - | E<br>КТ<br>2 | 1,22 (I) | 542,33 |
| Ia-67 | 5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-13 | - | E<br>КТ<br>18 | 1,26 (I) | 562,05 |
| Ia-68 | 2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-14 | - | E<br>КТ<br>18 | 1,23 (I) | 514,16 |
| Ia-69 | 5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-15 | - | E<br>КТ<br>18 | 1,24 (I) | 534,32 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ia-70 | 2-Циклопропіл-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-16 | - | E KT 18 | 1,16 (I) | 555,35 |
| Ia-71 | 5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-17 | - | E KT 16 | 1,21 (I) | 565,26 |
| Ia-72 | 5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (суміш діастереоізомерів) (Приклад 341) | E-6-18 | - | E KT 18 | 1,25 (I) | 622,35 |
| Ia-73 | 5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (суміш діастереоізомерів) (Приклад 342) | E-6-19 | - | E KT 72 | 1,27 (I) | 606,26 |
| Ia-74 | 5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (суміш діастереоізомерів) (Приклад 343) | E-6-20 | - | E KT 72 | 1,26 (I) | 635,34 |
| Ia-75 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-21 | - | E KT 18 | 1,12 (I) | 517,27 |
| Ia-76 | 5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-22 | - | E KT 18 | 1,01 (I) | 530,12 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ia-77 | 2-Циклопропіл-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-23 | - | E KT 18 | 1,23 (I) | 591,28 |
| Ia-78 | 5-[1-(2-Бром-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-24 | - | E KT 18 | 1,26 (I) | 606,19 |
| Ia-79 | 5-(2'-Метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-25 | - | E KT 18 | 1,24 (I) | 583,25 |
| Ia-80 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-26 | - | E KT 18 | 1,11 (I) | 501,29 |
| Ia-81 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-27 | - | E KT 72 | 1,19 (I) | 537,25 |
| Ia-82 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (суміш діастереоізомерів) (Приклад 364) | E-6-28 | - | E KT 18 | 1,24 (I) | 607,35 |
| Ia-83 | 5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (суміш діастереоізомерів) (Приклад 365) | E-6-29 | - | E KT 18 | 1,25 (I) | 578,16 |
| Ia-84 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-30 | - | E KT 18 | 1,23 (I) | 555,33 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ia-85 | 5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-31 | - | E<br>КТ<br>18 | 1,19 (I) | 549,26 |
| Ia-86 | 5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-32 | - | E<br>КТ<br>18 | 1,19 (I) | 521,29 |
| Ia-87 | 2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-33 | - | E<br>КТ<br>18 | 1,15 (I) | 527,37 |
| Ia-88 | 2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-34 | - | E<br>КТ<br>18 | 1,22 (I) | 563,37 |
| Ia-89 | 5-[1-(2-Бром-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | E-6-35 | - | E<br>КТ<br>1,5 | 1,22 (I) | 552,28 |

Синтез сполук формули Ib та Ic

Метод A (Повне відщеплення SEM)

Стадія A (Обробка за допомогою ТФОК):

До р-ну SEM-захищеної проміжної сполуки Ia (1 екв.) у ДХМ (від 2 до 4 мл/ммоль) краплинами додавали ТФОК (від 4 до 6 мл/ммоль). Р-н перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**), гасили при 0 °C 32 %-ним або 1M водн. р-ном NaOH до pH 7-8 та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Стадія B (Додаткова обробка):

Сирий продукт розчиняли у ТГФ (від 5 до 10 мл/ммоль) та обробляли етилендіаміном (3 екв.) впродовж від 30 хвил. до 1 год. при 60 °C. Реакц. суміш розподіляли між ДХМ та водою та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод B (Часткове відщеплення SEM за допомогою O-алкілування)

Стадія A (Обробка за допомогою ТФОК):

До р-ну SEM-захищеної проміжної сполуки Ia (1 екв.) у ДХМ (2 мл/ммоль) краплинами додавали ТФОК (4 мл/ммоль). Р-н перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**), гасили при 0 °C 32 %-ним водн. р-ном NaOH до pH 7-8 та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Стадія B (Обробка спиртом):

Сирий продукт розчиняли у EtOH або MeOH (5 мл/ммоль) та обробляли 4M р-ном HCl у діоксані (5 мл/ммоль) впродовж 30 хвил. при 70 °C. Реакц. суміш підлужували 1M водн. р-ном NaOH до pH 8-9 та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод C (Відщеплення Bn)

До р-ну Bn-захищеної проміжної сполуки Ia (1 екв.) у EtOH (9,8 мл/ммоль) додавали форміат амонію (4 екв.). Колбу три рази вакуумували та знову наповнювали азотом. Додавали 10 % Pd/C (0.1 екв.), зволожений ~50 % води, та колбу вакуумували та знову наповнювали воднем. Реакц. суміш гідрували при атмосферному тиску при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали надлишкові кількості форміату амонію (4 екв.) та/або 10 % Pd/C (0,1 екв.), зволоженого ~50 % води. Реакц. суміш фільтрували через набивку Целіту та фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод D (Відщеплення THP)

До р-ну THP-захищеної проміжної сполуки Ia (1 екв.) у ДХМ (від 4 до 5 мл/ммоль) краплинами додавали ТФОК (від 2 до 4 мл/ммоль). Р-н перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**), гасили при 0 °C 1М водн. р-ном NaOH до pH 10-11 та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc, або за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 2, 5 або 11.

Таблиця 35

| Ib або Ic | Назва | Реагент Ia | Метод T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| Ib-1 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифтор-метилбензил)-1,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он або 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 2) | Ia-1A або Ia-1B | A КТ 2 | 1,15 (I) | 488,22 |
| Ib-2 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 6) | Ia-2 | A КТ 2,5 | 1,14 (I) | 488,24 |
| Ic-1 | 2-Етоксиметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 7) | Ia-2 | B (EtOH) КТ 1 | 1,08 (II) | 546,02 |
| Ib-3 | 1-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-3-(2-трифторметилбензил)-1,3,6,9-тетрагідропурин-2-он (Приклад 14) | Ia-5 | A (тільки стадія A) КТ 4,5 | 0,91 (II) | 488,11 |
| Ib-4 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-3,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он або 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он (Приклад 76) | Ia-12 | C 60 48 | 1,02 (II) | 489,10 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ib-5 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 193) | Ia-19 | A<br>КТ<br>0,7 | 1,04 (I) | 489,22 |
| Ib-6 | 5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 197) | Ia-20 | A<br>КТ<br>1 | 1,03 (I) | 501,24 |
| Ib-7 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 204) | Ia-21 | A<br>КТ<br>2 | 1,04 (I) | 489,22 |
| Ib-8 | 7-(2-Бром-6-трифторметилбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 211) | Ia-23 | A<br>КТ<br>0,5 | 1,16 (I) | 566,11 |
| Ib-9 | 6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 218) | Ia-24 | A<br>КТ<br>2 | 1,03 (I) | 501,22 |
| Ic-92 | 2-Метоксиметил-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 227) | Ia-20 | B (MeOH)<br>КТ<br>1 | 1,21 (IV) | 544,80 |
| Ib-10 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ia-35 | A<br>КТ<br>1 | 1,16 (I) | 502,18 |
| Ib-11 | 4-(2-Циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ia-48 | D<br>КТ<br>20 | 1,02 (I) | 487,25 |
| Ib-12 | 4-(2-Циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ia-47 | D<br>КТ<br>20 | 1,13 (I) | 474,29 |
| Ib-13 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ia-51 | D<br>КТ<br>20 | 1,14 (I) | 502,33 |
| Ib-14 | 6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ia-53 | D<br>КТ<br>2 | 1,03 (I) | 515,31 |
| Ib-15 | 6-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ia-63 | D<br>КТ<br>1,5 | 1,17 (I) | 522,19 |
| Ib-16 | 6-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ia-64 | D<br>КТ<br>1,5 | 1,16 (I) | 538,21 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ib-17 | 5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ia-72 | D КТ 18 | 1,15 (I) | 538,19 |
| Ib-18 | 5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ia-73 | D КТ 18 | 1,16 (I) | 522,17 |
| Ib-19 | 5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ia-74 | D КТ 18 | 1,14 (I) | 551,23 |
| Ib-20 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ia-82 | D КТ 3 | 1,12 (I) | 523,30 |
| Ib-21 | 5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ia-83 | D КТ 6 | 1,15 (I) | 494,22 |

Синтез сполук формул Ic, Id та Ie

Метод A (Метилювання з використанням карбонату срібла)

До суспензії проміжної сполуки Ib (1 екв.) та карбонату срібла (1,2 екв.) у толуолі (6 мл/ммоль) додавали MeI (5 екв.), та реакц. суміш перемішували при 85 °C впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/MeOH. За необхідності виконували додаткове очищення за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 1, 3 або 4.

Метод B (Алкілування з використанням NaH та галогеніду або азиридину)

Метод B1: р-н або суспензію проміжної сполуки Ib (1 екв.) у безв. ТГФ (від 6 до 10 мл/ммоль) краплинами додавали при 0 °C до суспензії NaH (від 2,2 до 4 екв., у вигляді 60 % дисперсії у мінеральному маслі) у безв. ТГФ (від 4 до 6 мл/ммоль).

Метод B2: NaH (4 екв., у вигляді 60 % дисперсії у мінеральному маслі) порціями додавали при 0 °C до р-ну або суспензії проміжної сполуки Ib (1 екв.) у ТГФ (від 10 до 13 мл/ммоль).

Звичайно притримувались наступної методики: Суспензію перемішували впродовж від 10 до 30 хвил. при КТ, охолоджували до 0 °C та додавали галогенід або азиридин ВВ-10 (від 1,2 до 3 екв.). Реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали надлишкові кількості NaH (від 1 до 2 екв.) та/або галогеніду або азиридину ВВ-10 (1 екв.). Реакц. суміш гасили $H_2O$ при 0 °C та екстрагували за допомогою EtOAc або ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc та/або ДХМ/MeOH.

Метод C (Алкілування з використанням умов Міцунобу)

До р-ну або суспензії проміжної сполуки Ib (1 екв.) та спирту ВВ-10 (від 1,5 до 2 екв.) у толуолі (від 6 до 12 мл/ммоль) додавали 1М р-н (трибутилфосфораніліден)ацетонітрилу у толуолі (2 екв.) під аргоном. Реакц. суміш нагрівали до заданої температури та перемішували впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою EtOAc або ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc або ДХМ/MeOH. За необхідності виконували додаткове очищення за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 2, 4, 5, 8 або 10.

Метод D (Метилювання з використанням DBU)

До р-ну проміжної сполуки Ib (1 екв.) та DBU (1,2 екв.) у безв. ДМФА (4 мл/ммоль) додавали MeI (1,3 екв.). Реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи методи 2, 4 та/або 5.

Метод E (Алкілування з використанням $K_2CO_3$ та галогеніду або епоксиду)

Суміш сполуки Ib (1 екв.), $K_2CO_3$ (від 1,5 до 5 екв.) та епоксиду або галогеніду ВВ-10 (від 2 до 5 екв.) у ДМФА (від 5 до 8,5 мл/ммоль) нагрівали до заданої температури та перемішували впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали надлишкову кількість епоксиду або галогеніду ВВ-10 (1 екв.) та реакц. суміш додатково перемішували впродовж 2 год. при 120 °С. Суміш розподіляли між EtOAc та $H_2O$, та орг. фазу промивали $H_2O$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод F (Нуклеофільне 1,4-приєднання з використанням $K_2CO_3$)

Суміш сполуки Ib (1 екв.), α,β-ненасиченого карбонільного реагенту ВВ-10 (2 екв.), $K_2CO_3$ (1,5 екв.) та ТЕА (3 екв.) у ТГФ (10 мл/ммоль) нагрівали до 60 °С та перемішували впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш розподіляли між ДХМ та $H_2O$, та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод G (Нуклеофільне 1,4-приєднання з використанням CsF)

До р-ну сполуки Ib (1 екв.) у ДМФА (10 мл/ммоль) додавали нітроалкен ВВ-10 (1 екв.) та CsF (1.2 екв.) при 0 °С. Реакц. суміш перемішували впродовж 30 хвил. при 0 °С та при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Наступне додавання ВВ-10 (1 екв.) та CsF (1 екв.) при 0 °С були необхідні для того, щоб дозволити реакції перебігати далі. Суміш розподіляли між EtOAc та $H_2O$, та орг. фазу промивали $H_2O$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 4.

Метод H (Алкоксикарбонілювання/алкілкарбамілювання)

Р-н сполуки Ib (1 екв.) та ТЕА (3 екв.) у ДХМ (8,1 мл/ммоль) охолоджували до 0 °С та краплинами додавали хлорформіат або ізоціанат ВВ-10 (2 екв.) при 0 °С. Реакц. суміші давали повільно досягнути КТ та перемішували впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш розбавляли ДХМ та промивали насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та соляним розчином. Орг. фазу сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод I (Утворення сечовини)

Р-н сполуки Ib (1 екв.) та ТЕА (3 екв.) у ТГФ (10 мл/ммоль) обробляли CDI (1,2 екв.), та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж 15 хвил. Додавали амін ВВ-10 (від 3 до 5 екв.) при КТ та суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакц. суміш розподіляли між ДХМ та напівнасич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод J1 (Реакція Чана-Лама 1)

Суміш сполуки Ib (1 екв.), сполук бору ВВ-10 (2 екв.), $Na_2CO_3$ (2 екв.), 2,2'-біпіридилу (1 екв.) та $Cu(OAc)_2$ (1 екв.) у толуолі (від 10 до 12 мл/ммоль) продували $N_2$ та нагрівали при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали надлишкову кількість сполук бору ВВ-10 (2 екв.). Суміш розподіляли між EtOAc або ДХМ та насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc або ДХМ/MeOH, та/або за допомогою преп. ВЕРХ, використовуючи метод 3 або 5.

Метод J2 (Реакція Чана-Лама 2)

Суспензію 2,2'-біпіридилу (1 екв.) та $Cu(OAc)_2$ (1 екв.) у трифторбензолі (3 мл/ммоль) нагрівали до 70 °С та перемішували впродовж 30 хвил. Потім її додавали при КТ до суміші сполуки Ib (1 екв.), сполук бору ВВ-10 (2 екв.) та $Na_2CO_3$ (2 екв.) у трифторметилбензолі (1,5 мл/ммоль). Реакц. суміш нагрівали до 110 °С та перемішували впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш розбавляли за допомогою EtOAc та промивали 10 % р-ном лимонної кислоти. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 4.

Метод K (Алкілування з використанням $Cs_2CO_3$ та тозилату)

Суміш сполуки Ib (1 екв.), тозилату ВВ-10 (від 1,05 до 1,5 екв.) та $Cs_2CO_3$ (від 2 до 2,3 екв.) у DMA (від 5 до 7 мл/ммоль) нагрівали при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш розподіляли між EtOAc та водою та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий

продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc, або/та за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 4 або 5.

Таблиця 60

| Ic/Id/Ie | Назва | Реагент Ib | Реагент BB-10 | Метод T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-2 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 3) | Ib-1 | MeI | A 85 0,25 | 1,08 (II) | 502,27 |
| Id-1 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-1-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 4) | | | | 1,07 (II) | 502,70 |
| Ic-3 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 8) | Ib-2 | MeI | B1 КТ 1,5 | 1,22 (I) | 502,16 |
| Ic-4 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-[$^2H_3$]метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 9) | Ib-2 | $CD_3OD$ | C 110 1 | 1,20 (I) | 505,27 |
| Ie-1 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-1-метил-7-(2-трифторметилбензил)-1,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 10) | Ib-2 | MeI | A 85 3 | 1,11 (II) | 502,10 |
| Id-2 | 1-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-3-(2-трифторметилбензил)-1,3,6,7-тетрагідропурин-2-он (Приклад 16) | Ib-3 | MeI | D КТ 18 | 0,99 (II) | 502,11 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-5 | Складний метиловий ефір [5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-оцтової кислоти (Приклад 17) | Ib-2 | Складний метиловий ефір бромоцтової кислоти | B1<br>КТ<br>1,5 | 1,05 (II) | 560,09 |
| Ic-6 | Складний метиловий ефір [6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-5-оксо-4-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]-оцтової кислоти (Приклад 18) | Ib-1 | Складний метиловий ефір бромоцтової кислоти | B1<br>КТ<br>4 | 1,04 (II) | 560,19 |
| Id-3 | Складний метиловий ефір [6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-5-оксо-4-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]-оцтової кислоти (Приклад 19) | | | | 1,04 (II) | 560,19 |
| Ic-8 | [5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-ацетонітрил (Приклад 24) | Ib-2 | Бром ацетонітрил | B1<br>КТ<br>0,25 | 1,04 (II) | 527,12 |
| Ic-9 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 25) | Ib-2 | 2,2-Диметилоксиран | E<br>100<br>18 | 1,18 (I) | 560,16 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-10 | Складний метиловий ефір 2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-2-метилпропіонової кислоти (Приклад 27) | Ib-2 | Складний метиловий ефір 2-бром-2-метил пропанової кислоти | B1<br>60<br>18 | 1,10 (II) | 588,08 |
| Ic-11 | Складний метиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-2-метилпропіонової кислоти (Приклад 31) | | | | 1,09 (II) | 588,12 |
| Ic-12 | 2-(2,2-Діетоксиетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 28) | Ib-2 | Діетилацеталь бромацетальдегіду | B1<br>70<br>192 | 1,11 (II) | 604,06 |
| Ic-13 | 2-(2,3-Дигідрокси-пропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 40) | Ib-2 | Оксиран-2-іл метанол | E<br>100<br>1 | 0,95 (II) | 561,98 |
| Ic-14 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-((R)-2-гідрокси-3-метоксипропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 41) | Ib-2 | (S)-2-(Метоксиметил)оксиран | E<br>100<br>5 | 1,02 (II) | 576,10 |

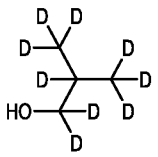
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-15 | Складний метиловий ефір 2-хлор-3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-пропіонової кислоти (Приклад 42) | Ib-2 | Складний метиловий ефір 2-хлоракрилової кислоти | F<br>60<br>24 | 1,09 (II) | 608,01 |
| Ic-16 | 3-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-2-метилпропіонітрил (Приклад 43) | Ib-2 | 2-Хлор-2-метил пропаннітрил | E<br>100<br>18 | 1,07 (II) | 555,12 |
| Ic-17 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-((S)-2-гідрокси-3-метоксипропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 46) | Ib-2 | (R)-2-(метоксиметил)оксиран | E<br>100<br>4 | 1,02 (II) | 576,11 |
| Ic-18 | 2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-пропіонамід (Приклад 75) | Ib-2 | 2-Бромпропіонамід | B1<br>KT<br>2 | 1,01 (II) | 559,19 |
| Ic-19 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-оксетан-3-іл-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 77) | Ib-2 | Оксетан-3-ол | C<br>110<br>1,5 | 1,08 (II) | 544,18 |
| Ic-20 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он (Приклад 81) | Ib-4 | MeI | B2<br>KT<br>2 | 1,10 (II) | 503,15 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-21 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-нітро-циклогексил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 82) | Ib-2 | 1-Нітро-1-циклогексен | G<br>КТ<br>72 | 1,12 (II) | 615,13 |
| Ic-22 | Складний трет-бутиловий ефір {2,2,2-трифтор-1-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-1-метилетил}-карбамінової кислоти (Приклад 83) | Ib-2 | BB-10-1 | E<br>80<br>24 | 1,14 (II) | 699,20 |
| Ic-23 | 2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-ізобутирамід (Приклад 84) | Ib-2 | 2-Бром-2-метил пропіонамід | B2<br>КТ<br>168 | 1,04 (II) | 573,09 |
| Ic-24 | Складний трет-бутиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 91) | Ib-2 | Складний трет-бутиловий ефір 3-гідрокси азетидин-1-карбонової кислоти | C<br>110<br>18 | 1,12 (II) | 643,17 |
| Ic-25 | Складний трет-бутиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти (Приклад 93) | Ib-2 | Складний трет-бутиловий ефір 3-гідрокси піролідин-1-карбонової кислоти | C<br>110<br>1 | 1,13 (II) | 657,20 |

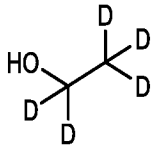
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-26 | Складний трет-бутиловий ефір 2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти | Ib-2 | Складний трет-бутиловий ефір 2-гідроксиметилазетидин-1-карбонової кислоти | C<br>110<br>0,5 | 1,13 (II) | 657,18 |
| Ic-27 | Складний трет-бутиловий ефір 2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-піролідин-1-карбонової кислоти (Приклад 97) | Ib-2 | Складний трет-бутиловий ефір 2-гідроксиметилпіролідин-1-карбонової кислоти | C<br>110<br>1 | 1,14 (II) | 671,17 |
| Ic-28 | Складний трет-бутиловий ефір {2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-циклопентил}-карбамінової кислоти (Приклад 98) | Ib-2 | Складний трет-бутиловий ефір (2-гідрокси-циклопентил)-карбамінової кислоти | C<br>110<br>18 | 1,14 (II) | 671,21 |
| Ic-29 | 4-Хлор-N-{2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-1,1-диметилетил}-бензолсульфонамід (Приклад 101) | Ib-2 | BB-10-2 | B2<br>70<br>3,5 | 1,13 (II) | 733,18 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-30 | Складний трет-бутиловий ефір (R)-4,4-дифтор-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-піролідин-1-карбонової кислоти (Приклад 108) | Ib-2 | Складний трет-бутиловий ефір (R)-4,4-дифтор-2-гідроксиметилпіролідин-1-карбонової кислоти | C<br>110<br>1 | 1,30 (I) | 707,14 |
| Ic-31 | Складний трет-бутиловий ефір (S)-4,4-дифтор-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-піролідин-1-карбонової кислоти (Приклад 109) | Ib-2 | Складний трет-бутиловий ефір (S)-4,4-дифтор-2-гідроксиметилпіролідин-1-карбонової кислоти | C<br>110<br>1 | 1,30 (I) | 707,16 |
| Ic-32 | N-{2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-1,1-диметилетил}-2-нітробензолсульфонамід (Приклад 110) | Ib-2 | BB-10-3 | B2<br>KT<br>24 | 1,26 (I) | 744,23 |
| Ic-33 | Складний трет-бутиловий ефір (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифтор-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 121) | Ib-2 | Складний трет-бутиловий ефір (S)-2-гідроксиметилазетидин-1-карбонової кислоти | C<br>110<br>1,25 | 1,28 (I) | 657,21 |
| Ic-34 | Складний трет-бутиловий ефір (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифтор-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 129) | Ib-2 | Складний трет-бутиловий ефір (R)-2-гідроксиметилазетидин-1-карбонової кислоти | C<br>110<br>1,5 | 1,30 (I) | 657,22 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-35 | Складний ізопропіловий ефір 5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-карбонової кислоти (Приклад 147) | Ib-2 | Ізопропіл хлорформіат (1М р-н у толуолі) | Н<br>КТ<br>1 | 1,27 (I) | 574,10 |
| Ic-36 | Складний ізобутиловий ефір 5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-карбонової кислоти (Приклад 148) | Ib-2 | Ізобутил хлорформіат | Н<br>КТ<br>1,5 | 1,30 (I) | 588,12 |
| Ic-37 | Диметиламід 5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-карбонової кислоти (Приклад 149) | Ib-2 | Диметиламін (2М р-н у ТГФ) | I<br>КТ<br>18 | 1,25 (I) | 559,11 |
| Ic-38 | Ізобутилметиламід 5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-карбонової кислоти (Приклад 150) | Ib-2 | Ізобутилметиламін | I<br>КТ<br>18 | 1,32 (I) | 601,11 |
| Ic-39 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(1-метил-2-оксо-піролідин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 151) | Ib-2 | 3-Бром-1-метилпіролідин-2-он | B2<br>КТ<br>0,5 | 1,17 (I) | 585,20 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-40 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(1-ізопропіл-2-оксо-піролідин-3-іл)-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 152) | Ib-2 | 3-Бром-1-(пропан-2-іл)піролідин-2-он | B2<br>КТ<br>0,5 | 1,22 (I) | 613,24 |
| Ic-41 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-[2-([$^{2}H_3$]метил)[1,1,2,3,3,3-$^{2}H_6$]пропіл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 156) | Ib-2 | 2-([$^{2}H_3$]метил)[1,1,2,3,3,3-$^{2}H_6$]пропан-1-ол  | C<br>110<br>2,5 | 1,27 (I) | 553,24 |
| Ic-42 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-оксо-1-тритилазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ib-2 | BB-10-4 | E<br>150<br>1,5<br>(мікрохвильове опромінення) | 1,35 (I) | 799,16 |
| Ic-43 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(1-метил-циклопропілметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 158) | Ib-2 | (1-Метилцикло-пропіл)-метанол | C<br>110<br>1 | 1,28 (I) | 556,14 |
| Ic-44 | 2-(2,2-Дифторетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 159) | Ib-2 | 2,2-Дифторетанол | C<br>110<br>18 | 1,21 (I) | 552,07 |
| Ic-45 | 2-(1,1-Диметилпроп-2-ініл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 160) | Ib-2 | 2-Метил-3-бутин-2-ол | C<br>110<br>18 | 1,28 (I) | 554,13 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-46 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-ізопропіл-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 161) | Ib-2 | 2-Пропанол | C<br>110<br>1 | 1,26 (I) | 530,12 |
| Ic-47 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-([1,1,1,2,3,3,3-$^2H_7$]пропан-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 162) | Ib-2 | 2-[1,1,1,2,3,3,3-$^2H_7$]Пропан[$^2$H]ол | C<br>110<br>1,5 | 1,26 (I) | 537,31 |
| Ic-48 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-([1,1,1,3,3,3-$^2H_6$]пропан-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 163) | Ib-2 | 2-[1,1,1,3,3,3-$^2H_6$]Пропанол | C<br>110<br>1,5 | 1,26 (I) | 536,30 |
| Ic-49 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(3-фтороксетан-3-ілметил)-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 164) | Ib-2 | (3-Фтороксетан-3-іл)-метанол | C<br>110<br>1,5 | 1,20 (I) | 576,12 |
| Ic-50 | 2-Циклопропілметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 165) | Ib-2 | Циклопропіл-метанол | C<br>110<br>1 | 1,26 (I) | 542,09 |
| Ie-2 | 1-Циклопропілметил-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-1,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 210) | | | | 1,24 (I) | 542,30 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-52 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(3-метилоксетан-3-ілметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 166) | Ib-2 | (3-Метилоксетан-3-іл)-метанол | C<br>110<br>1 | 1,23 (I) | 572,12 |
| Ic-53 | 2-(1-Фторциклопропілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 167) | Ib-2 | (1-Фторциклопропіл)-метанол | C<br>110<br>2 | 1,25 (I) | 560,22 |
| Ic-54 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 168) | Ib-2 | 2-Фтор-2-метилпропан-1-ол | C<br>110<br>2 | 1,27 (I) | 562,23 |
| Ic-55 | 2-Етил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 169) | Ib-2 | Етанол | C<br>110<br>1 | 1,23 (I) | 516,03 |
| Ic-56 | 2-[1,1,2,2,2-$^{2}H_5$]Етил-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 170) | Ib-2 | [1,1,2,2,2-$^{2}H_5$]Етан-[$^{2}$H]ол<br> | C<br>110<br>2 | 1,24 (I) | 521,27 |
| Ic-57 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(3-гідрокси-оксетан-3-ілметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 171) | Ib-2 | 3-Гідроксиметилоксетан-3-ол | C<br>110<br>1 | 1,12 (I) | 574,22 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-58 | 2-(2,2-Дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 172) | Ib-2 | 2,2-Дифторпропанол | C<br>110<br>5 | 1,24 (I) | 566,14 |
| Ic-59 | 2-трет-Бутил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 173) | Ib-2 | трет-Бутанол | C<br>110<br>18 | 1,30 (I) | 544,29 |
| Ic-60 | 2-Циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 174) | Ib-2 | Циклопропілборонова кислота | J<br>70<br>18 | 1,22 (I) | 528,26 |
| Ic-61 | 2-Циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 175) | Ib-1 | Циклопропілборонова кислота | J<br>90<br>18 | 1,22 (I) | 528,17 |
| Ic-62 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 176) | Ib-1 | 2-Фтор-2-метилпропан-1-ол | C<br>100<br>2 | 1,22 (I) | 562,14 |
| Id-4 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-1-(2-фтор-2-метилпропіл)-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 177) | | | | 1,22 (I) | 562,13 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-64 | 2-Циклопропілметил-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 178) | Ib-1 | Циклопропіл-метанол | C 100 1 | 1,24 (I) | 542,28 |
| Id-5 | 1-Циклопропілметил-6-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметил-бензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 179) | | | | 1,23 (I) | 542,27 |
| Ic-66 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(1-метилциклопропілметил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 180) | Ib-1 | (1-Метилциклопропіл)-метанол | C 100 1 | 1,25 (I) | 556,20 |
| Id-6 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-1-(1-метилциклопропілметил)-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 181) | | | | 1,24 (I) | 556,20 |
| Ic-68 | 2-Етил-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 182) | Ib-1 | Етанол | C 100 1 | 1,22 (I) | 516,26 |
| Ic-69 | 2-трет-Бутил-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 183) | Ib-1 | трет-Бутанол | C 100 48 | 1,26 (I) | 544,30 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-70 | 2-(1-Фторциклопропілметил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 184) | Ib-1 | (1-Фторцикло-пропіл)-метанол | C<br>100<br>1 | 1,21 (I) | 560,26 |
| Ic-71 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-фторпропіл)-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ib-2 | 2-Фтор пропан-1-ол | C<br>100<br>2,5 | 1,22 (I) | 548,15 |
| Ic-72 | 2-(2,2-Дифтор-1-метилетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ib-2 | 1,1-Дифторпропан-2-ол | C<br>100<br>18 | 1,23 (I) | 566,13 |
| Ic-73 | 2-(2,2-Дифторциклопропілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ib-2 | (2,2-Дифтор-циклопропіл)-метанол | C<br>100<br>2,5 | 1,24 (I) | 578,23 |
| Ic-74 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-ізопропеніл-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 192) | Ib-1 | 2-Ізопропеніл-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діокса-боролан | J<br>70<br>18 | 1,26 (I) | 528,23 |
| Ic-75 | 2-(2,2-Дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 194) | Ib-5 | 2,2-Дифтор-пропанол | C<br>110<br>4 | 1,17 (I) | 567,25 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-76 | 2-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 198) | Ib-1 | 2,2-Дифторпропанол | C<br>110<br>20 | 1,20 (I) | 566,02 |
| Ic-77 | 2-(1-Фторциклопропілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 200) | Ib-5 | (1-Фторцикло-пропіл)-метанол | C<br>110<br>2 | 1,16 (I) | 561,12 |
| Ic-78 | 2-(1-Фторциклопропілметил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 201) | Ib-6 | (1-Фторцикло-пропіл)-метанол | C<br>110<br>2,5 | 1,16 (I) | 573,27 |
| Ic-79 | 2-(2,2-Дифторпропіл)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 205) | Ib-6 | 2,2-Дифтор-пропанол | C<br>110<br>18 | 1,17 (I) | 579,29 |
| Ic-80 | 2-Циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 206) | Ib-5 | Циклопропіл-боронова кислота | J<br>70<br>18 | 1,17 (I) | 529,17 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-81 | 2-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 207) | Ib-7 | 2,2-Дифтор-пропанол | C<br>100<br>18 | 1,13 (I) | 567,23 |
| Ic-82 | 2-(1-Фторциклопропілметил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 208) | Ib-7 | (1-Фторцикло-пропіл)-метанол | C<br>100<br>1 | 1,14 (I) | 561,21 |
| Ic-83 | 2-Циклопропіл-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 209) | Ib-6 | Циклопропіл-боронова кислота | J<br>70<br>18 | 1,17 (I) | 541,22 |
| Ic-84 | 2-Циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 212) | Ib-7 | Циклопропіл-боронова кислота | J<br>70<br>3,5 | 1,13 (I) | 529,13 |
| Id-7 | 1-Циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 215) | | | | 1,13 (I) | 529,08 |
| Ic-86 | 7-(2-Бром-6-трифторметилбензил)-2-циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 213) | Ib-8 | Циклопропіл-боронова кислота | J<br>70<br>2 | 1,24 (I) | 606,10 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-87 | 7-(2-Бром-6-трифторметилбензил)-2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 214) | Ib-8 | 2,2-Дифтор-пропанол | C<br>100<br>3 | 1,23 (I) | 643,87 |
| Ic-88 | 2-(2,2-Дифторпропіл)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 219) | Ib-9 | 2,2-Дифторпропанол | C<br>100<br>48 | 1,13 (I) | 579,24 |
| Ic-89 | 2-(1-Фторциклопропілметил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 222) | Ib-9 | (1-Фторцикло-пропіл)-метанол | C<br>110<br>2,5 | 1,13 (I) | 573,27 |
| Ic-90 | 2-Циклопропіл-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 223) | Ib-9 | Циклопропіл-боронова кислота | J<br>70<br>4 | 1,14 (I) | 541,28 |
| Ic-91 | 6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 224) | Ib-9 | Метил 4-толуол-сульфонат | K<br>100<br>3 | 1,11 (I) | 515,26 |
| Id-8 | 2-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 239) | Ib-7 | 2,2-Дифтор-пропіл 4-метилбензолсульфонат | K<br>60<br>18 | 1,14 (I) | 567,20 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-93 | 2-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ib-10 | 2,2-Дифтор-пропіл 4-метилбензолсульфонат | K<br>100<br>2 | 1,21 (I) | 580,23 |
| Id-9 | 1-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифтор-метилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | | | | 1,20 (I) | 580,22 |
| Ic-94 | 2-Циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ib-10 | Циклопропіл-боронова кислота | J<br>70<br>72 | 1,22 (I) | 542,26 |
| Ic-95 | 4-(2-Циклопропілбензил)-2-(2,2-дифтор-пропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ib-12 | 2,2-Дифтор-пропіл 4-метилбен-золсульфонат | K<br>100<br>72 | 1,20 (I) | 552,31 |
| Id-10 | 4-(2-Циклопропілбензил)-1-(2,2-дифтор-пропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | | | | 1,19 (I) | 552,34 |
| Ic-96 | 2-Циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ib-12 | Циклопропіл-боронова кислота | J1<br>70<br>48 | 1,21 (I) | 514,09 |
| Id-11 | 1-Циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | | | | 1,21 (I) | 514,12 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-97 | 2-Циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ib-11 | Циклопропіл-боронова кислота | J1<br>100<br>5 | 1,11 (I) | 527,40 |
| Id-12 | 1-Циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | | | | 1,13 (I) | 527,40 |
| Ic-98 | 2-Циклопропіл-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ib-14 | Циклопропіл-боронова кислота | J1<br>100<br>18 | 1,15 (I) | 555,37 |
| Id-13 | 1-Циклопропіл-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-4-(2-трифтор-метилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | | | | 1,16 (I) | 555,36 |
| Ic-99 | 6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ib-14 | Метил 4-метилбензолсульфонат | K<br>100<br>1 | 1,13 (I) | 529,22 |
| Id-14 | 6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-1,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | | | | 1,14 (I) | 529,19 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ic-100 | 2-(2,2-Дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ib-13 | 2,2-Дифтор-пропіл 4-метилбен-золсульфонат | K<br>80<br>18 | 1,24 (I) | 580,34 |
| Ic-101 | 6-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-7-метил-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ib-15 | Циклопропіл-трифторборат калію | J2<br>110<br>18 | 1,36 (I) | 562,06 |
| Ic-102 | 2-Циклопропіл-6-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он | Ib-16 | Циклопропіл-трифторборат калію | J2<br>110<br>18 | 1,23 (I) | 578,15 |

Синтез сполук формули If

Метод A (Відновлення складного ефіру карбонової кислоти)

До р-ну складного метилового ефіру Ic (1 екв.) у безв. EtOH (від 12 до 22 мл/ммоль) додавали $CaCl_2$ (0,3 екв.) та реакц. суміш охолоджували до -10 °C. Порціями додавали $NaBH_4$ (2,5 екв.) та суміш перемішували впродовж 30 хвил. при -10 °C та при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили при 0 °C водою, та EtOH випарювали. Залишок розподіляли між EtOAc (або ДХМ відповідно) та водою, та водн. фазу додатково екстрагували за допомогою EtOAc (або ДХМ відповідно). Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод B (Відновлення нітрилу)

До суспензії нітрилу Ic (1 екв.) у безв. MeOH (28 мл/ммоль) додавали $CoCl_2$ (1,5 екв.). Реакц. суміш перемішували впродовж 5 хвил. при КТ, охолоджували до 0 °C та порціями додавали $NaBH_4$ (5 екв.). Реакц. суміш перемішували впродовж 5 хвил. при 0 °C та при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили 10 % водн. р-ном лимонної кислоти, перемішували впродовж 30 хвил. при КТ та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/MeOH або EtOAc/MeOH.

Метод C (Омилення/амідне сполучення)

Стадія A: Омилення

До р-ну складного ефіру карбонової кислоти Ic (1 екв.) у ТГФ (8 мл/ммоль) додавали 2M водн. р-н NaOH (7 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 1 год. при КТ. Суміш підкисляли 1M водн. р-ном HCl до pH~3-4 та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Стадія B: Амідне сполучення

До р-ну сирої карбонової кислоти (1 екв.) у ДХМ (від 10 до 23 мл/ммоль) послідовно додавали DIPEA (3 екв.), HOBt (1,5 екв.) та EDC.HCl (1,5 екв.). Реакц. суміш перемішували впродовж 5 хвил. при КТ та додавали підходящий амін (від 1,2 до 1,5 екв.) у чистому вигляді або у вигляді розчину. Реакц. суміш додатково перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу та розподіляли між ДХМ та насич. водн. р-ном $NaHCO_3$. Орг. фазу промивали водою та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc/MeOH.

Метод D (Приєднання реактиву Гриньяра)

Стадія A: Розщеплення ацеталю

До р-ну ацеталю Ic (1 екв.) у ТГФ (7,2 мл/ммоль) додавали 1М водн. р-н HCl (2 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 3 год. 30 хвил. при 70 °С. Реакційну суміш гасили насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою EtOAc. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Стадія B: Приєднання реактиву Гриньяра

До р-ну сирого альдегіду (1 екв.) у безв. ТГФ (10,6 мл/ммоль) при 0 °С краплинами додавали 3М р-н броміду метилмагнію у $Et_2O$ (2 екв.). Реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**), гасили при 0 °С насич. водн. р-ном $NH_4Cl$ та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc/MeOH.

Метод E (Відновне амінування)

Стадія A: Розщеплення ацеталю

До р-ну ацеталю Ic (1 екв.) у ТГФ (7,2 мл/ммоль) додавали 1М водн. р-н HCl (2 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 3 год. 30 хвил. при 70 °С. Реакційну суміш гасили насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою EtOAc. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі.

Стадія B: Відновне амінування

До суміші альдегіду Ic (1 екв.) та підходящого аміну (від 1,2 до 2 екв.) (коли амін використовували у вигляді HCl солі, додатково додавали TEA (1,2 екв.)) у ТГФ (від 12 до 16 мл/ммоль) додавали AcOH (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували впродовж 5 хвил. при КТ. Порціями додавали $NaBH(OAc)_3$ (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/MeOH або Hept/EtOAc/MeOH та/або за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 3.

Метод F (Нуклеофільне заміщення)

До р-ну Ic (1 екв.) у ДМФА (10 мл/ммоль) додавали підходящий амін (10 екв. у чистому вигляді або у вигляді розчину). Реакц. суміш нагрівали до заданої температури та перемішували впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш розподіляли між ДХМ та $H_2O$, та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод G (дегідратація первинного аміду)

До перемішуваного р-ну амідної проміжної сполуки Ic (1 екв.) у ДХМ (11 мл/ммоль) під аргоном порціями додавали реагент Бургесса (3 екв.). Реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та розподіляли між ДХМ та $H_2O$. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод H (Відщеплення Boc)

До р-ну проміжної сполуки Ic (1 екв.) у ДХМ (10 мл/ммоль) додавали ТФОК (2 мл/ммоль) при 0 °С, та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш охолоджували до 0 °С, гасили 32 %-ним або 1М водн. р-ном NaOH доти, поки pH не досягне 12 – 13, та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc/MeOH або ДХМ/MeOH.

Метод I (Розщеплення сульфонаміду)

Р-н проміжної сполуки Ic (1 екв.) у ТГФ (37 мл/ммоль) обробляли $Cs_2CO_3$ (3,25 екв.) та QuadraPure® MPA (3 екв.). Реакц. суміш нагрівали при 130 °С під мікрохвильовим опроміненням впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш розбавляли за допомогою EtOAc та фільтрували. Фільтрат промивали 0,5М водн. р-ном NaOH та соляним розчином, та орг. фазу сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc, та/або за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 5.

Метод J (Дегідратація третинного спирту)

$POCl_3$ (2 екв.) краплинами додавали при 0 °С до р-ну сполуки Ic (1 екв.) у піридині (8 мл/ммоль). Реакц. суміш нагрівали до 50 °С та перемішували впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакц. суміш розбавляли за допомогою EtOAc та промивали 1М водн. р-ном HCl та соляним розчином. Орг. фазу сушили над $MgSO_4$ та

концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/MeOH.

Метод K (Відщеплення тритильної групи)

Сполуку Ic (1 екв.) обробляли за допомогою ТФОК (9 мл/ммоль) та $H_2O$ (1 мл/ммоль) при 0 °C. Реакц. суміш перемішували при 0 °C впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**), виливали у 1М водн. р-н NaOH та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 9.

Метод L (Гідрування)

Сполуку формули Ic (1 екв.) розчиняли у EtOAc (27 мл/ммоль). Колбу три рази вакуумували та знову наповнювали азотом. Додавали вологий Pd/C (0,05 екв.) та колбу три рази вакуумували та знову наповнювали воднем. Суспензію перемішували при атмосферному тиску водню впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та фільтрували через набивку Целіту. Осад на фільтрі промивали за допомогою MeOH та фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 61

| If | Назва | Реагент Ic | Амін | Метод T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| If-1 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-гідроксиетил)-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 20) | Ic-5 | - | A<br>0<br>1 | 1,01 (II) | 532,26 |
| If-2 | 2-(2-Аміноетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 26) | Ic-8 | - | B<br>КТ<br>2 | 0,83 (II) | 531,12 |
| If-3 | 2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-ацетамід (Приклад 29) | Ic-5 | 25 % водн. р-н $NH_4OH$ | C<br>40<br>24 | 0,97 (II) | 545,15 |
| If-4 | 2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-N, N-диметилацетамід (Приклад 30) | Ic-5 | 2М р-н диметиламіну у ТГФ | C<br>40<br>5 | 1,02 (II) | 573,24 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| If-5 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 32) | Ic-10 | - | A<br>КТ<br>3 | 1,07 (II) | 560,05 |
| If-6 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-гідроксипропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 33) | Ic-12 | - | D<br>КТ<br>3 | 1,02 (II) | 546,18 |
| If-7 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-[2-(3-метоксиазетидин-1-іл)-етил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 34) | Ic-12 | Гідрохлорид 3-метоксиазетидину | E<br>КТ<br>4,5 | 0,85 (II) | 601,11 |
| If-8 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(3-гідрокси-2-метилпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 39) | Ic-11 | - | A<br>КТ<br>1,5 | 1,04 (II) | 560,13 |
| If-9 | 2-(3-Аміно-2-метилпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 45) | Ic-16 | - | B<br>КТ<br>0,25 | 0,84 (II) | 559,15 |
| If-10 | Складний метиловий ефір 2-диметиламіно-3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-пропіонової кислоти (Приклад 53) | Ic-15 | 2М р-н диметиламіну у ТГФ | F<br>70<br>3 | 0,88 (II) | 617,09 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| If-11 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-метиламіноетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 59) | Ic-12 | 2М р-н метиламіну у ТГФ | E KT 18 | 0,85 (II) | 545,08 |
| If-12 | 2-(2-Диметиламіноетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 60) | Ic-12 | 2М р-н диметиламіну у ТГФ | E KT 18 | 0,86 (II) | 559,17 |
| If-13 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-піролідин-1-ілетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 62) | Ic-12 | Піролідин | E KT 18 | 0,88 (II) | 585,14 |
| If-14 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-піперидин-1-ілетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 63) | Ic-12 | Піперидин | E KT 18 | 0,90 (II) | 599,14 |
| If-15 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-морфолін-4-ілетил)-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 64) | Ic-12 | Морфолін | E KT 18 | 0,86 (II) | 601,14 |
| If-16 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-етил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 65) | Ic-12 | 1-Метилпіперазин | E KT 18 | 0,84 (II) | 614,15 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| If-17 | 2-(2-Циклопропіламіноетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 71) | Ic-12 | Циклопропіламін | E KT 18 | 0,86 (II) | 571,20 |
| If-18 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-[2-(ізопропілметиламіно)-етил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 72) | Ic-12 | N-Ізопропілметиламін | E KT 18 | 0,88 (II) | 587,21 |
| If-19 | 2-[2-(Циклопропілметиламіно)-етил]-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 73) | Ic-12 | N-метилциклопропанамін | E KT 18 | 0,87 (II) | 585,20 |
| If-20 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-{2-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-етил}-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 74) | Ic-12 | N-(2-Метоксиетил)метиламін | E KT 18 | 0,87 (II) | 603,19 |
| If-21 | 2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-пропіонітрил (Приклад 78) | Ic-18 | - | G KT 18 | 1,07 (II) | 541,10 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| If-22 | 2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-2-метилпропіонітрил (Приклад 87) | Ic-23 | - | G<br>КТ<br>18 | 1,09 (II) | 555,07 |
| If-23 | 2-Азетидин-3-іл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 92) | Ic-24 | - | H<br>КТ<br>0,4 | 0,89 (I) | 543,16 |
| If-24 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-піролідин-3-іл-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 94) | Ic-25 | - | H<br>КТ<br>1 | 0,86 (II) | 557,20 |
| If-25 | 2-Азетидин-2-ілметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ic-26 | - | H<br>КТ<br>18 | 0,86 (II) | 557,21 |
| If-26 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-піролідин-2-ілметил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 89) | Ic-27 | - | H<br>КТ<br>1,5 | 0,87 (II) | 571,21 |
| If-27 | 2-((R)-4,4-Дифторпіролідин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 111) | Ic-30 | - | H<br>КТ<br>1,5 | 0,94 (I) | 607,19 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| If-28 | 2-((S)-4,4-Дифторпіролідин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 112) | Ic-31 | - | H<br>КТ<br>1,5 | 0,94 (I) | 607,16 |
| If-29 | 2-(2-Аміно-2-метилпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 118) | Ic-32 | - | I<br>130<br>0,5 | 0,93 (I) | 559,29 |
| If-30 | (S)-2-(Азетидин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 122) | Ic-33 | - | H<br>КТ<br>5 | 0,91 (I) | 557,19 |
| If-31 | (R)-2-(Азетидин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 130) | Ic-34 | - | H<br>КТ<br>4 | 0,91 (I) | 557,14 |
| If-32 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-метилпропеніл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 153) | Ic-9 | - | J<br>50<br>0,5 | 1,32 (I) | 542,18 |
| If-33 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-метил-аліл)-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 154) | | | | 1,28 (I) | 542,17 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| If-34 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(2-оксоазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 157) | Ic-42 | - | K<br>0<br>72 | 1,11 (I) | 557,13 |
| If-35 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-ізопропіл-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 191) | Ic-74 | - | L<br>КТ<br>18 | 1,22 (I) | 530,05 |

Синтез сполук формули Ig

Метод A (Відновлення складного ефіру карбонової кислоти)

До р-ну складного метилового ефіру If (1 екв.) у безв. EtOH (23 мл/ммоль) додавали $CaCl_2$ (0,3 екв.) та реакц. суміш охолоджували до -10 °C. Порціями додавали $NaBH_4$ (4 екв.) та суміш перемішували впродовж 15 хвил. при -10 °C та при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності, для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали додаткову кількість $NaBH_4$ (4 екв.). Реакційну суміш гасили при 0 °C водою та EtOH випарювали. Залишок розподіляли між ДХМ та водою та водн. фазу додатково екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод B (ацилювання/алкоксикарбонілювання/діалкілкарбамілювання/алкілсульфонілювання/діалкілсульфамілювання)

Р-н аміну If (1 екв.) та TEA (від 1,5 до 6 екв.) у ДХМ (від 0,5 до 36 мл/ммоль) (або ДМФА, відповідно) охолоджували до 0 °C та краплинами додавали галогенід BB-25 (від 1,1 до 2 екв.) (або пентафторфенілкарбонат BB-25, відповідно) при 0 °C (або при КТ, відповідно). Реакц. суміші давали повільно досягнути КТ та перемішували впродовж заданого часу (або перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу, відповідно) (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш розбавляли ДХМ та промивали 10 % водн. р-ном лимонної кислоти, якщо це є підходящим, насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та соляним розчином. Орг. фазу сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc або ДХМ/MeOH, та/або за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 3 або 8.

Метод C (Введення Boc-захисної групи)

До р-ну аміну If (1 екв.) у безв. ТГФ (2 мл/ммоль) додавали TEA (3 екв.). Реакц. суміш охолоджували до 0 °C та додавали $Boc_2O$ (1,5 екв.). Суміш перемішували впродовж 5 хвил. при 0 °C та при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та розподіляли між ДХМ та водою. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. За необхідності, сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод D (Відновлення нітрилу)

Нітрил If (1 екв.) суспендували у 7М р-ні $NH_3$ у MeOH (40 мл/ммоль). Колбу вакуумували та знову наповнювали азотом. Додавали нікель Ренея (0,1 екв.) при 0 °C та температурі давали досягнути КТ. Колбу вакуумували та знову наповнювали воднем. Суспензію перемішували у атмосфері водню при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та фільтрували через набивку Целіта. Осад на фільтрі промивали за допомогою MeOH та фільтрат концентрували у вакуумі.

Метод E

Стадія A: Реакція Міцунобу

До суспензії спирту If (1 екв.) та фталіміду (1,5 екв.) у толуолі (16 мл/ммоль) додавали 1М р-н (трибутилфосфоранілідену)ацетонітрилу у толуолі (2 екв.) під аргоном. Реакц. суміш нагрівали до 110 °C та перемішували впродовж 18 год. Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за

допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc та/або ДХМ/MeOH.

Стадія B: Розщеплення фталіміду

Р-н сирого продукту з попередньої стадії (1 екв.) розчиняли у EtOH (35 мл/ммоль) та обробляли гідразингідратом (20 екв.). Реакц. суміш нагрівали до 80 °C та перемішували впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш підлужували 1M водн. р-ном NaOH та розподіляли між ДХМ та $H_2O$. Орг. фазу сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/MeOH.

Метод F (Відновне амінування)

До перемішуваного р-ну аміну If (1 екв.) у суміші ДХМ (10 мл/ммоль) та MeOH (15 мл/ммоль) або у ТГФ (від 7 до 8,5 мл/ммоль) послідовно додавали AcOH (від 1,2 до 1,5 екв.), підходящий альдегід BB-25 (від 1,3 до 2 екв.) та $NaBH(OAc)_3$ (від 1,5 до 2 екв.). Реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та леткі речовини випарювали у вакуумі. Залишок розподіляли між ДХМ та насич. водн. р-ном $NaHCO_3$. Орг. фазу сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод G (Алкілування)

До р-ну аміну If (1 екв.) у ДМФА (10 мл/ммоль) додавали підходящий галогенід BB-25 (3 екв.), DIPEA (2 екв.) та KI (0,05 екв.). Реакц. суміш нагрівали при 150 °C під мікрохвильовим опроміненням впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та розподіляли між EtOAc та $H_2O$. Орг. фазу промивали $H_2O$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод H (Утворення сечовини)

Р-н аміну If (1 екв.) та TEA (4 екв.) у ТГФ (12 мл/ммоль) обробляли CDI (1,5 екв.), та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж 15 хвил. Додавали амін BB-25 (1,5 екв.) при КТ та суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали надлишкові кількості аміну (від 1 до 10 екв.). Реакц. суміш розподіляли між ДХМ та $H_2O$, та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш ДХМ/MeOH, та/або за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 4.

Метод I (PyBOP активоване SNAr)

Сполуку If (1 екв.), гетероарен BB-25 (1,5 екв.) та DIPEA (2 екв.) розчиняли у безв. ДМФА (5 мл/ммоль) та суміш перемішували впродовж 5 хвил. при КТ. Порціями додавали PyBOP (1,6 екв.) та реакц. суміш додатково перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш розподіляли між EtOAc та 5 % водн. р-ном $KHSO_4$, та орг. фазу промивали насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод J (SNAr)

До р-ну сполуки If (1 екв.) у ДМСО (5 мл/ммоль) додавали DIPEA (3 екв.) та галогенгетероарен BB-25 (1,2 екв.). Реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та розподіляли між EtOAc та 5 % водн. р-ном $KHSO_4$. Орг. фазу промивали 5 % водн. р-ном $KHSO_4$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод K (Гідрування)

Сполуку формули If (1 екв.) розчиняли у EtOH (10 мл/ммоль). Колбу три рази вакуумували та знову наповнювали азотом. Додавали вологий Pd/C (0,02 екв.) та колбу три рази вакуумували та знову наповнювали воднем. Суспензію перемішували при атмосферному тиску водню впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та фільтрували через набивку Целіту. Осад на фільтрі промивали за допомогою MeOH та фільтрат концентрували у вакуумі.

Таблиця 62

| Ig | Назва | Реагент If | Реагент BB-25 | Метод T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ig-1 | 2-(2-Диметиламіно-3-гідроксипропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 56) | If-10 | - | A КТ 18 | 0,85 (II) | 589,12 |
| Ig-2 | N-{2-[5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-етил}-ацетамід (Приклад 66) | If-2 | Ацетилхлорид | B КТ 2 | 1,02 (II) | 573,15 |
| Ig-3 | Складний трет-бутиловий ефір {2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-етил}-карбамінової кислоти (Приклад 67) | If-2 | - | C КТ 18 | 1,09 (II) | 631,15 |
| Ig-4 | 2-(2-Аміно-1-метилетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 79) | If-21 | - | D КТ 2 | 0,86 (II) | 545,23 |
| Ig-5 | 2-(2-Амінопропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 80) | If-6 | - | E 80 2 | 0,81 (II) | 545,13 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ig-6 | 2-(2-Аміно-1,1-диметилетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 88) | If-22 | - | D<br>КТ<br>3,5 | 0,88 (II) | 559,25 |
| Ig-7 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(1-метилазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 102) | If-23 | Формальдегід (у вигляді 37 % р-ну у $H_2O$) | F<br>КТ<br>1,5 | 0,91 (I) | 557,16 |
| Ig-8 | 2-(1-Етилазетидин-3-іл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 103) | If-23 | Ацетальдегід | F<br>КТ<br>1,5 | 0,93 (I) | 571,19 |
| Ig-9 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(1-ізобутилазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 104) | If-23 | Ізобутиральдегід | F<br>КТ<br>1,5 | 0,98 (I) | 599,23 |
| Ig-10 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 105) | If-23 | Ацетон | F<br>КТ<br>0,5 | 0,95 (I) | 585,18 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ig-11 | 2-[1-(2,2-Дифторетил)-азетидин-3-іл]-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 106) | If-23 | 2-Бром-1,1-дифторетан | G<br>150<br>0,25 | 0,95 (I) | 607,18 |
| Ig-12 | 2-[1-(2-Фторетил)-азетидин-3-іл]-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 107) | If-23 | 1-Хлор-2-фторетан | G<br>150<br>0,25 | 0,93 (I) | 589,20 |
| Ig-13 | 2-(1-Ацетилпіролідин-3-іл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 113) | If-24 | Ацетилхлорид | B<br>КТ<br>0,5 | 1,24 (I) | 599,21 |
| Ig-14 | 2-(1-Ацетилазетидин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 114) | If-25 | Ацетилхлорид | B<br>КТ<br>0,5 | 1,20 (I) | 599,26 |
| Ig-15 | 2-(1-Ацетилпіролідин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 115) | If-26 | Ацетилхлорид | B<br>КТ<br>0,5 | 1,21 (I) | 613,25 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ig-16 | 2-(1-Ацетилазетидин-3-іл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 116) | If-23 | Ацетилхлорид | В<br>КТ<br>1 | 1,22 (I) | 585,21 |
| Ig-17 | Складний метиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 117) | If-23 | Метил хлорформіат | В<br>КТ<br>1 | 1,21 (I) | 601,18 |
| Ig-18 | Диметиламід 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифтор-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 119) | If-23 | Диметиламін (у вигляді 2М р-ну у ТГФ) | Н<br>45<br>18 | 1,24 (I) | 614,25 |
| Ig-19 | Метиламід 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифтор-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 120) | If-23 | Метиламін (у вигляді 2М р-ну у ТГФ) | Н<br>45<br>18 | 1,17 (I) | 600,19 |
| Ig-20 | Складний метиловий ефір (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 123) | If-30 | Метил хлорформіат | В<br>КТ<br>0,25 | 1,21 (I) | 615,16 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ig-21 | Складний етиловий ефір (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 124) | If-30 | Етил хлорформіат | В КТ 0,25 | 1,23 (I) | 629,18 |
| Ig-22 | Складний ізопропіловий ефір (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 125) | If-30 | Ізопропіл хлорформіат | В КТ 0,25 | 1,26 (I) | 643,11 |
| Ig-23 | Складний етиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 126) | If-23 | Етил хлорформіат | В КТ 2 | 1,25 (I) | 615,21 |
| Ig-24 | Складний ізопропіловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 127) | If-23 | Ізопропіл хлорформіат | В КТ 2 | 1,27 (I) | 629,21 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ig-25 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(1-ізобутирилазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 131) | If-23 | Ізобутирилхлорид | В КТ 1,5 | 1,24 (I) | 613,29 |
| Ig-26 | Складний ізобутиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 132) | If-23 | Ізобутил хлорформіат | В КТ 1,5 | 1,29 (I) | 643,23 |
| Ig-27 | Складний метиловий ефір (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 133) | If-31 | Метил хлорформіат | В КТ 0,5 | 1,22 (I) | 615,15 |
| Ig-28 | Складний етиловий ефір (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 134) | If-31 | Етил хлорформіат | В КТ 0,5 | 1,24 (I) | 629,16 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ig-29 | Складний ізопропіловий ефір (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 135) | If-31 | Ізопропіл хлорформіат | B<br>КТ<br>0,5 | 1,26 (I) | 643,11 |
| Ig-30 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-(1-метансульфонілазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 136) | If-23 | Метансульфонілхлорид | B<br>КТ<br>3 | 1,20 (I) | 621,21 |
| Ig-31 | Диметиламід 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-сульфонової кислоти (Приклад 137) | If-23 | N, N-Диметил сульфамоїлхлорид | B<br>КТ<br>3 | 1,23 (I) | 650,14 |
| Ig-32 | Складний оксетан-3-іловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 139) | If-23 | ВВ-25-1 | B<br>110<br>1 | 1,19 (I) | 643,12 |
| Ig-33 | Складний 3-трифторметилоксетан-3-іловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 140) | If-23 | ВВ-25-2 | B<br>110<br>1 | 1,27 (I) | 711,15 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ig-34 | Складний 3-метилоксетан-3-іловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-4,5,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти (Приклад 141) | If-23 | BB-25-3 | B<br>110<br>1 | 1,24 (I) | 657,11 |
| Ig-35 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-[1-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-азетидин-3-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 142) | If-23 | 5-Метил-3H-[1,3,4] оксадіазол-2-он | I<br>КТ<br>1,5 | 1,24 (I) | 625,04 |
| Ig-36 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-[1-(5-ізопропіл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-азетидин-3-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 143) | If-23 | BB-25-4 | I<br>КТ<br>1,5 | 1,28 (I) | 653,15 |
| Ig-37 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2-[1-(5-трифторметил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-азетидин-3-іл]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 144) | If-23 | 2-Йод-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадіазол | J<br>КТ<br>1 | 1,26 (I) | 679,11 |
| Ig-38 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-ізобутил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 155) | If-33 | - | K<br>КТ<br>5 | 1,28 (I) | 544,11 |

Синтез сполук формули Ih

Метод A (Дейтерування)

Сполуку формули Ia (1 екв.) розчиняли у суміші $CD_3OD$ (12 мл/ммоль) та EtOAc (4 мл/ммоль). Колбу три рази вакуумували та знову наповнювали азотом. Додавали вологий Pd/C (0,1 екв.) та колбу три рази вакуумували та знову наповнювали дейтерієм. Суспензію перемішували при атмосферному тиску дейтерію впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та фільтрували через набивку Целіту. Осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc та фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 4.

Метод B (Заміщення на F)

Суспензію сполуки Ia (1 екв.) та сухого CsF (6 екв.) у безв. ДМСО (5,4 мл/ммоль) нагрівали до заданої температури під аргоном та перемішували впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакц. суміш розподіляли між EtOAc та $H_2O$, та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод C (Сполучення за Сузукі)

Суміш сполуки Ia (1 екв.), сполук бору (1,1 екв.), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0,03 екв.) та $K_2CO_3$ (2 екв.) у діоксані (13,6 мл/ммоль) продували $N_2$ та нагрівали при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш розподіляли між EtOAc та насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc/MeOH.

Метод D (Заміщення на OMe)

Суспензію сполуки Ia (1 екв.) у MeOH (6 мл) обробляли 25 % р-ном NaOMe у MeOH (6 екв.). Реакц. суміш нагрівали до заданої температури впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та розподіляли між ДХМ та водою. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод E (Заміщення на аміногрупу)

Р-н сполуки Ia (1 екв.) у MeOH (9 мл/ммоль) обробляли підходящим аміном (21 екв., у чистому вигляді або у вигляді розчину). Реакц. суміш нагрівали при 150 °C під мікрохвильовим опроміненням впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та розподіляли між ДХМ та $H_2O$. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод F (Алкілування фенолу з використанням NaH як основи)

До р-ну сполуки Ia (1 екв.) у безв. ТГФ (9,7 мл/ммоль) додавали NaH (5 екв., у вигляді 60 % дисперсії у мінеральному маслі) при 0 °C. Суспензію перемішували впродовж 10 хвил. та додавали підходящий галогенід (від 1,1 до 1,5 екв.) при 0 °C. Реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, додавали надлишкові кількості NaH (5 екв., у вигляді 60 % дисперсії у мінеральному маслі) та/або галогеніду ВВ-9 (3 екв.). Суміш гасили водою при 0 °C та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc, або за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 11.

Метод G (Алкілування фенолу з використанням $K_2CO_3$ як основи)

До перемішуваної суспензії сполуки Ia (1 екв.) у ДМФА (8,5 мл/ммоль) додавали $K_2CO_3$ (3 екв.) з наступним додаванням підходящого галогеніду (5 екв.). Реакц. суміш перемішували при заданій температурі під мікрохвильовим опроміненням впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш розподіляли між EtOAc та $H_2O$, та орг. фазу промивали водою та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод H (Алкілування фенолу з використанням умов Міцунобу)

До р-ну сполуки Ia (1 екв.) та спирту (3 екв.) у толуолі (8 мл/ммоль) додавали 1М р-н (трибутилфосфоранііден)ацетонітрилу у толуолі (1,5 екв.) під аргоном. Реакц. суміш нагрівали до 110 °C та перемішували впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Реакційну суміш гасили водою та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc, та/або за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 11.

Таблиця 63

| Ih | Назва | Реагент Ia | Амін/ галогенід/ спирт/ бор- вмісний реагент | Метод T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ih-1 | 5-(1-(2-Фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл)-2-метил-7-(3-трифторметил-[6-$^2$H]піридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 23) | Ia-9 | - | A КТ 48 | 1,00 (II) | 504,12 |
| Ih-2 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(6-фтор-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 36) | Ia-9 | - | B 100 3 | 1,03 | 521,11 |
| Ih-3 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(6-метил-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 37) | Ia-9 | Триметилбороксин | C 100 2 | 1,03 (II) | 517,13 |
| Ih-4 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(6-метокси-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 38) | Ia-9 | 25 % р-н NaOMe у MeOH | D 70 2 | 1,05 (II) | 533,13 |
| Ih-5 | 7-(6-Диметиламіно-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 50) | Ia-9 | 2M р-н диметиламіну у ТГФ | E 150 1 | 1,05 (II) | 546,06 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ih-6 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(6-метиламіно-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 51) | Ia-9 | 2М р-н метиламіну у ТГФ | E<br>150<br>4 | 0,99 (II) | 532,13 |
| Ih-7 | 7-(2-Циклопропіл-метоксибензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 248) | Ia-39 | (Бромметил)циклопропан | F<br>від КТ до 70<br>120 | 1,20 (I) | 504,25 |
| Ih-8 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-[2-(оксетан-3-ілокси)-бензил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 250) | Ia-39 | 3-Бромоксетан | G<br>150<br>7 | 1,10 (I) | 506,20 |
| Ih-9 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-ізопропокси-бензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 251) | Ia-39 | 2-Пропанол | H<br>110<br>18 | 1,19 (I) | 492,20 |

Синтез сполук формули Ii

Метод A (Алкілування з використанням NaH)

До суспензії або р-ну проміжної сполуки C-2 (1 екв.) у суміші безв. ТГФ (від 3 до 3,6 мл/ммоль) та безв. ДМФА (від 0,1 до 0,25 мл/ммоль) додавали NaH (2 екв., у вигляді 60 % дисперсії у мінеральному маслі) при 0 °C. Суспензію перемішували впродовж 10 хвил. при 0 °C та додавали ВВ-9 (від 1,2 до 1,5 екв.) при 0 °C. Реакц. суміш перемішували при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**), гасили при 0 °C насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою EtOAc або ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Метод B (Реакція Міцунобу)

До р-ну або суспензії проміжної сполуки C-2 (1 екв.) та спирту ВВ-9 (від 1,1 до 1,3 екв.) у толуолі (7 мл/ммоль) додавали 1М р-н (трибутилфосфораніліден)ацетонітрилу у толуолі (2 екв.) під аргоном. Реакц. суміш нагрівали до заданої температури та перемішували впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). За необхідності для того, щоб досягнути завершення реакції, послідовно додавали надлишкові кількості 1М р-ну (трибутилфосфораніліден)ацетонітрилу у толуолі (0.2 екв.) під аргоном. Реакційну суміш гасили водою або насич. водн. р-ном $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою EtOAc або ДХМ. Об'єднані орг. фази промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc або ДХМ/MeOH. За необхідності виконували додаткове очищення за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 2, 3, 4 або 5.

Таблиця 64

| Ii | Назва | Реагент C-2 | Реагент BB-9 | МетодТ [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ii-1 | Складний трет-бутиловий ефір 3-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти | C-2-1 | BB-9-1 | A КТ 18 | 0,94 (II) | 480,08 |
| Ii-2 | Складний трет-бутиловий ефір 4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти | C-2-2 | BB-9-1 | A КТ 18 | 0,97 (II) | 494,09 |
| Ii-3 | Складний трет-бутиловий ефір 4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]-азепан-1-карбонової кислоти | C-2-3 | BB-9-1 | A КТ 18 | 0,98 (II) | 508,19 |
| Ii-4 | Складний трет-бутиловий ефір 4-[2-метил-5-оксо-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-6-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти | C-2-4 | BB-9-1 | A КТ 2 | 1,07 (I) | 494,21 |
| Ii-5 | Складний трет-бутиловий ефір 4-{2-метил-6-оксо-7-[1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл}-піперидин-1-карбонової кислоти | C-2-2 | BB-9-15 | B 110 24 | 1,07 (I) | 508,26 |
| Ii-6 | Складний трет-бутиловий ефір 4-[7-(2-циклопропіл-бензил)-2-метил-6-оксо-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти | C-2-2 | BB-9-9 | B 110 1,5 | 1,05 (I) | 466,03 |

Синтез сполук формули Ij

Метод A (Сполучення за Бухвальдом)

До суміші проміжної сполуки C-3 (1 екв.), галоген-(гетеро)арену BB-16 (від 1,1 до 2 екв.) та трет-бутоксиду натрію (від 2 до 2,3 екв.) у толуолі (від 3 до 7,8 мл/ммоль) під $N_2$ додавали BINAP (від 0,2 до 0,3 екв.) та $Pd_2(dba)_3$ (від 0,1 до 0,15 екв.). Реакц. суміш продували $N_2$, нагрівали при перемішуванні при заданій температурі впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш розподіляли між водою та EtOAc або ДХМ та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc або ДХМ/MeOH. За необхідності виконували додаткове очищення за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 1, 3, 4, 5, 6 або 10.

Метод B (Ароматичне нуклеофільне заміщення)

До р-ну проміжної сполуки C-3 (1 екв.) та галоген-(гетеро)арену BB-16 (від 1,2 до 2 екв.) у ДМСО (від 1,5 до 4,5 мл/ммоль) додавали $K_2CO_3$ або CsF (2 екв.) та суміш нагрівали до заданої температури та перемішували впродовж заданого часу під можливим мікрохвильовим опроміненням (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш розподіляли між EtOAc та $H_2O$. Орг. фазу промивали $H_2O$ та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та

концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc. За необхідності виконували додаткове очищення за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 1.

Таблиця 36

| Ij | Назва | Реагент С-3 | Реагент ВВ-16 | Метод Т [°С] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ij-1 | 5-[1-(2-Фтор-6-метил-феніл)-піролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 44) | С-3-1 | ВВ-16-1 | A<br>110<br>2,5 | 0,92 (II) | 488,06 |
| Ij-2 | 5-[1-(2,6-Диметилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 47) | С-3-2 | ВВ-16-2 | A<br>110<br>18 | 1,08 (II) | 498,01 |
| Ij-3 | 5-[1-(2-Метокси-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 48) | С-3-2 | ВВ-16-3 | A<br>110<br>18 | 0,91 (II) | 514,01 |
| Ij-4 | 3-Фтор-2-{4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]-піперидин-1-іл}-бензонітрил (Приклад 49) | С-3-2 | ВВ-16-5 | B<br>100<br>3,5 | 1,02 (II) | 513,00 |
| Ij-5 | 5-[1-(2,6-Диметилфеніл)-піролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он | С-3-1 | ВВ-16-2 | A<br>110<br>18 | 0,95 (II) | 484,10 |
| Ij-6 | 5-(2'-Фтор-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 52) | С-3-2 | ВВ-16-6 | A<br>110<br>18 | 1,01 (II) | 503,10 |
| Ij-7 | 5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 54) | С-3-2 | ВВ-16-7 | A<br>110<br>18 | 1,01 (II) | 515,11 |
| Ij-8 | 5-(3'-Фтор-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"]біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 68) | С-3-2 | ВВ-16-8 | A<br>110<br>18 | 0,90 (II) | 489,12 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ij-9 | 2-Метил-5-(3'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"]біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 69) | C-3-2 | BB-16-9 | A<br>110<br>18 | 0,73 (II) | 485,12 |
| Ij-10 | 5-(3'-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2"]біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 70) | C-3-2 | BB-16-10 | A<br>110<br>18 | 0,74 (II) | 501,11 |
| Ij-11 | 4'-Метил-4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-2'-карбонітрил (Приклад 85) | C-3-2 | BB-16-11 | A<br>110<br>18 | 0,98 (II) | 510,11 |
| Ij-12 | 5-(4'-Фтор-2'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 86) | C-3-2 | BB-16-12 | A<br>110<br>18 | 0,74 (II) | 503,10 |
| Ij-13 | 5-(2",4'-Диметокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3"]біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 95) | C-3-2 | BB-16-13 | A<br>110<br>18 | 0,76 (II) | 531,09 |
| Ij-14 | 5-[1-(4-Метокси-6-метилпіримідин-5-іл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 96) | C-3-2 | BB-16-14 | A<br>110<br>18 | 0,84 (II) | 516,11 |
| Ij-15 | 5-[1-(4,6-Диметокси-піримідин-5-іл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 100) | C-3-2 | BB-16-15 | A<br>110<br>18 | 0,93 (II) | 532,09 |
| Ij-16 | 1,3-Диметил-5-{4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]-піперидин-1-іл}-1H-піразол-4-карбонітрил (Приклад 229) | C-3-2 | BB-16-16 | B<br>130<br>2,5<br>мікрохвильове опромінення | 1,04 (I) | 513,01 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ij-18 | 5-[1-(2-Фтор-6-трифторметилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 243) | C-3-2 | BB-16-19 | A<br>110<br>2,5 | 1,22 (I) | 556,19 |
| Ij-19 | 5-[1-(2-Фтор-6-трифторметоксифеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 244) | C-3-2 | BB-16-20 | A<br>110<br>2,5 | 1,22 (I) | 572,17 |
| Ij-20 | 5-[1-(2-Хлор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 245) | C-3-2 | BB-16-21 | A<br>110<br>2,5 | 1,22 (I) | 518,17 |
| Ij-21 | 5-[1-(2-Ізопропілфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 257) | C-3-2 | BB-16-22 | A<br>110<br>2 | 1,06 (I) | 512,24 |
| Ij-22 | 5-[1-(2-Циклопропілфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 258) | C-3-2 | BB-16-23 | A<br>110<br>2 | 1,02 (I) | 510,24 |
| Ij-23 | 6-[1-(2-Фтор-6-трифторметоксифеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 270) | C-3-4 | BB-16-20 | A<br>110<br>18 | 1,25 (I) | 572,23 |
| Ij-24 | 6-[1-(2-Фтор-6-трифторметилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 271) | C-3-4 | BB-16-19 | A<br>100<br>18 | 1,24 (I) | 556,23 |
| Ij-25 | 5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 272) | C-3-2 | BB-16-24 | A<br>100<br>2,5 | 1,19 (I) | 522,18 |
| Ij-26 | 5-[1-(2,6-Дифторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 273) | C-3-2 | BB-16-25 | A<br>100<br>2,5 | 1,15 (I) | 506,18 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ij-27 | 5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-[1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | C-3-5 | BB-16-7 | A<br>100<br>2 | 1,11 (I) | 529,16 |
| Ij-28 | 3-Фтор-2-(4-{2-метил-6-оксо-7-[1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл}-піперидин-1-іл)-бензонітрил | C-3-5 | BB-16-5 | B<br>100<br>5 | 1,13 (I) | 527,27 |
| Ij-29 | 5-[1-(2,6-Дифторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-[1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | C-3-5 | BB-16-25 | A<br>100<br>2 | 1,16 (I) | 520,27 |
| Ij-30 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-трифторметилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 280) | C-3-6 | BB-16-19 | A<br>100<br>4 | 1,22 (I) | 528,31 |
| Ij-31 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-трифтор-метоксифеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 281) | C-3-6 | BB-16-20 | A<br>100<br>1,5 | 1,22 (I) | 544,31 |
| Ij-32 | 2-{4-[7-(2-Циклопропіл-бензил)-2-метил-6-оксо-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]-піперидин-1-іл}-3-фторбензонітрил (Приклад 282) | C-3-6 | BB-16-5 | B<br>100<br>4 | 1,13 (I) | 485,25 |
| Ij-33 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 283) | C-3-6 | BB-16-7 | A<br>100<br>2 | 1,10 (I) | 487,28 |
| Ij-34 | 5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 284) | C-3-6 | BB-16-24 | A<br>100<br>2 | 1,19 (I) | 494,27 |
| Ij-35 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2,6-дифторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 285) | C-3-6 | BB-16-25 | A<br>100<br>5 | 1,14 (I) | 478,31 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ij-36 | 5-[1-(2-Етил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 299) | C-3-2 | BB-16-26 | A<br>100<br>1 | 1,12 (I) | 516,35 |
| Ij-37 | 5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 300) | C-3-2 | BB-16-27 | A<br>100<br>1 | 1,18 (I) | 538,35 |
| Ij-38 | 6-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 301) | C-3-4 | BB-16-27 | A<br>100<br>4 | 1,18 (I) | 538,29 |
| Ij-40 | 6-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 302) | C-3-4 | BB-16-24 | A<br>100<br>4 | 1,21 (I) | 522,27 |
| Ij-41 | 5-[1-(2-Циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 303) | C-3-2 | BB-16-28 | A<br>100<br>4 | 1,21 (I) | 528,35 |
| Ij-42 | 6-[1-(2-Циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Приклад 304) | C-3-4 | BB-16-28 | A<br>100<br>2,5 | 1,22 (I) | 528,32 |
| Ij-43 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 307) | C-3-6 | BB-16-28 | A<br>100<br>3 | 1,21 (I) | 500,36 |
| Ij-44 | 7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 308) | C-3-6 | BB-16-27 | A<br>100<br>3 | 1,17 (I) | 510,36 |

Метод D (Багатостадійний)

Стадія A: Ароматичне нуклеофільне заміщення

До р-ну аміну C-3 (1 екв.) та галогеніду BB-16 (2 екв.) у ДМСО (3,4 мл/ммоль) додавали CsF (2 екв.). Реакц. суміш нагрівали при заданій температурі впродовж заданого часу під можливим мікрохвильовим опроміненням (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**) та розподіляли між EtOAc та водою. Орг. фазу промивали водою та соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc.

Таблиця 37

| Ij-A | Назва | Реагент C-3 | Реагент BB-16 | T [°C] час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ij-17A | 1,3-Диметил-5-{4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]-піперидин-1-іл}-1H-піразол-4-карбальдегід | C-3-2 | BB-16-17 | 150 3 мікрохвильове опромінення | 1,01 (I) | 516,21 |

Стадія B: Декарбонілювання

До р-ну Ij-A (1 екв.) у MeOH (8 мл/ммоль) додавали моногідрат толуол-4-сульфонової кислоти (0,25 екв.) та реакц. суміш нагрівали при 120 °C в умовах мікрохвильового опромінення впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш концентрували у вакуумі та розподіляли між EtOAc та насич. водн. р-ном $NaHCO_3$. Орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc/MeOH.

Таблиця 38

| Ij-B | Назва | Реагент Ij-A | Час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| Ij-17B | 5-[1-(2,5-Диметил-2H-піразол-3-іл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он | Ij-17A | 9 | 0,86 (I) | 488,21 |

Стадія C: Хлорування

До р-ну Ij-B (1 екв.) у ТГФ (5 мл/ммоль) додавали NCS (1,4 екв.), та реакц. суміш перемішували при КТ впродовж заданого часу (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**). Суміш розподіляли між EtOAc та водою, та орг. фазу промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$ та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою КХ, використовуючи суміш Hept/EtOAc. За необхідності виконували додаткове очищення за допомогою преп. РХ-МС, використовуючи метод 5.

Таблиця 39

| Ij | Назва | Реагент Ij-B | Час [год.] | $t_R$ [хвил] (РХ/МС метод) | МС-дані m/z $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| Ij-17 | 5-[1-(4-Хлор-2,5-диметил-2H-піразол-3-іл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Приклад 238) | Ij-17B | 0,5 | 1,11 (I) | 522,17 |

Хіральне розділення сполук формули Ia, Ic або Ij

Рацемати формули Ia, Ic або Ij розділяли на відповідні енантіомери з використанням препаративної хіральної ВЕРХ або НФХ (на приладі, оснащеному зазначеною колонкою, та елюючи із заданими параметрами (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**), детектування: УФ 210 нм).

Характеристики обох енантіомерів визначали за допомогою аналітичної хіральної ВЕРХ або НФХ (на приладі, оснащеному зазначеною колонкою Daicel, та елюючи із заданими параметрами (див. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**), детектування: УФ від 210 до 280 нм).

Абсолютну конфігурацію для молекули Ik-70 (Приклад 324, енантіомер B) визначали за допомогою рентгенівської дифракції монокристалу (підходящого кристалу, отриманого з iPrOH), причому згадана молекула була у абсолютній (R)-конфігурації. Отже, молекулі Ik-69 (Приклад 323, енантіомер A) була приписана абсолютна конфігурація (S). За аналогією, для всіх прикладів – сполук, де $R^4$ являє собою метил, які перераховані у Таблиці 69 нижче, можна прогнозувати, що енантіомер, який показує більш високу активність у розкритому нижче in vitro біологічному аналізі, має абсолютну (S)-конфігурацію.

Таблиця 40

| Ik | Назва | Рацемат Ia, Ic або Ij | Колонка Елюент Потік (препаративна) | Колонка Елюент Потік (аналітична) | $t_R$ [хвил] хіральна ВЕРХ |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-1 | 5-[(R)- або (S)-1-(2,6-Диметилфеніл)-піролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 57) | Ij-5 | ChiralCel OD-H 20×250 мм, 5 мкм Hept/(EtOH+0,1 % DEA) 70/30 16 мл/хвил. | ChiralCel OD-H 4,6×250 мм, 5 мкм (Hept+0,05 % DEA)/(EtOH+0,05 % DEA) 70/30 0,8 мл/хвил. | 5,97 |
| Ik-2 | 5-[(S)- або (R)-1-(2,6-Диметилфеніл)-піролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 58) | | | | 8,36 |
| Ik-3 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-((S)- або (R)-2-фторпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 185) | Ic-71 | ChiralPak ID 20×250 мм, 5 мкм Hept/(EtOH+0,1 % DEA) 90/10 16 мл/хвил. | ChiralPak ID 4,6×250 мм, 5 мкм (Hept+0,02 % DEA)/(EtOH+0,02 % DEA) 90/10 0,8 мл/хвил. | 12,8 |
| Ik-4 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-((R)- або (S)-2-фторпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 186) | | | | 10,0 |
| Ik-5 | 2-((S)- або (R)-2,2-Дифтор-1-метилетил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 187) | Ic-72 | ChiralPak IC 30×250 мм, 5 мкм Hept/(EtOH+0,1 % DEA) 90/10 34 мл/хвил. | ChiralPak IC 4,6×250 мм, 5 мкм (Hept+0,02 % DEA)/(EtOH+0,02 % DEA) 90/10 0,8 мл/хвил. | 10,29 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-6 | 2-((R)- або (S)-2,2-Дифтор-1-метилетил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер А) (Приклад 188) | | | | 8,49 |
| Ik-7 | 2-((R)- або (S)-2,2-Дифторциклопропілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер А) (Приклад 189) | Ic-73 | ChiralPak IG<br>20 × 250 мм, 5 мкм<br>Hept/(EtOH+0,1 % DEA) 70/30<br>16 мл/хвил. | ChiralPak IG<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>(Hept+0,02 % DEA)/(EtOH+0,02 % DEA) 70/30<br>0,8 мл/хвил. | 8.12 |
| Ik-8 | 2-((S)- або (R)-2,2-Дифторциклопропілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер В) (Приклад 190) | | | | 9,87 |
| Ik-9 | (R)- або (S)-6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер А) (Приклад 202) | Ia-22 | Chiralpak IA<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/(2-пропанол + 0,1 % DEA) 90/10<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IA<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 85/15<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,73 |
| Ik-10 | (S)- або (R)-6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,7-диметил-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер В) (Приклад 203) | | | | 2,02 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-11 | (R)- або (S)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 220) | Ia-26 | Chiralpak IC<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 80/20<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IC<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 80/20<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,81 |
| Ik-12 | (S)- або (R)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 221) | | | | 2,82 |
| Ik-13 | 5-[(S)- або (R)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-азепан-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 225) | Ia-27 | Chiralpak AD-H<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 85/15<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 85/15<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 3,69 |
| Ik-14 | 5-[(R)- або (S)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-азепан-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 226) | | | | 2,77 |
| Ik-15 | 5-[(R)- або (S)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-3-метилпіролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 234) | Ia-33 | Chiralpak AD-H<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 80/20<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/(EtOH+1 % DEA) 85/15<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,40 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-16 | 5-[(S)- або (R)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-3-метилпіролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 235) | | | | 1,82 |
| Ik-17 | 5-[(R)- або (S)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 241) | Ia-37 | Chiralpak IF<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IF<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 2,07 |
| Ik-18 | 5-[(S)- або (R)-1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 242) | | | | 2,70 |
| Ik-19 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-[(R)- або (S)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 246) | Ia-38 | Chiralpak AZ-H<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak AZ-H<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,88 |
| Ik-20 | 5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-[(S)- або (R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 247) | | | | 2,63 |
| Ik-21 | (R)- або (S)-2-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер A) (Приклад 253) | Ic-93 | Regis (R, R) Whelk-O1<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/(MeCN/ EtOH 1/1) 70/30<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Regis (R, R) Whelk-O1<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/(MeCN/ EtOH 1/1) 70/30<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,57 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-22 | (S)- або (R)-2-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер B) (Приклад 254) | | | | 2,09 |
| Ik-23 | (R)- або (S)-1-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер A) (Приклад 255) | Id-9 | Regis (R, R) Whelk-O1<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/ (MeCN/EtOH 1/1) 70/30<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Regis (R, R) Whelk-O1<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/ (MeCN/EtOH 1/1) 70/30<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,69 |
| Ik-24 | (S)- або (R)-1-(2,2-Дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер B) (Приклад 256) | | | | 2,21 |
| Ik-25 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-[(R)- або (S)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер A) (Приклад 261) | Ia-44 | Chiralpak IG<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IG<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,88 |
| Ik-26 | 6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-4-[(S)- або (R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер B) (Приклад 262) | | | | 2,42 |
| Ik-27 | (R)- або (S)-6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер A) (Приклад 263) | Ib-10 | Regis (R, R) Whelk-O1<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 60/40<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Regis (R, R) Whelk-O1<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 60/40<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,74 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-28 | (S)- або (R)-6-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер B) | | | | 2,30 |
| Ik-29 | (R)- або (S)-2-Циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер A) (Приклад 265) | Ic-94 | Regis (R, R) Whelk-O1<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/(MeCN/ EtOH 1/1) 70/30<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Regis (R, R) Whelk-O1<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/(MeCN/ EtOH 1/1) 70/30<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,90 |
| Ik-30 | (S)- або (R)-2-Циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер B) (Приклад 266) | | | | 2,48 |
| Ik-31 | (R)- або (S)-4-(2-Циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер A) | Ib-11 | Chiralpak IB<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IB<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 2,16 |
| Ik-32 | (S)- або (R)-4-(2-Циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер B) (Приклад 274) | | | | 2,80 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-33 | (R)- або (S)-4-(2-Циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер A) | Ib-12 | Chiralpak IB 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 70/30 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | Chiralpak IB 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 75/25 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 2,16 |
| Ik-34 | (S)- або (R)-4-(2-Циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер B) (Приклад 275) | | | | 3,06 |
| Ik-35 | (R)- або (S)-4-(2-Циклопропілбензил)-2-(2,2-дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер A) (Приклад 276) | Ic-95 | Chiralpak IB 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 80/20 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | Chiralpak IB 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 80/20 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 1,56 |
| Ik-36 | (S)- або (R)-4-(2-Циклопропілбензил)-2-(2,2-дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер B) (Приклад 277) | | | | 2,32 |
| Ik-37 | (R)- або (S)-2-Циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер A) (Приклад 278) | Ic-96 | Chiralpak IB 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 75/25 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | Chiralpak IB 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 75/25 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 1,74 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-38 | (S)- або (R)-2-Циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер B) (Приклад 279) | | | | 2,42 |
| Ik-39 | 5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-[(R)- або (S)-1-(2-трифторметил-феніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 286) | Ij-27 | Regis (R, R) Whelk-O1<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Regis (R, R) Whelk-O1<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 2,12 |
| Ik-40 | 5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-[(S)- або (R)-1-(2-трифторметил-феніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 287) | | | | 2,66 |
| Ik-41 | 3-Фтор-2-(4-{2-метил-6-оксо-7-[(R)- або (S)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-5-іл}-піперидин-1-іл)-бензонітрил (Енантіомер A) (Приклад 288) | Ij-28 | Regis (R, R) Whelk-O1<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Regis (R, R) Whelk-O1<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 2,81 |
| Ik-42 | 3-Фтор-2-(4-{2-метил-6-оксо-7-[(S)- або (R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-5-іл}-піперидин-1-іл)-бензонітрил (Енантіомер B) (Приклад 289) | | | | 3,32 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-43 | 5-[1-(2,6-Дифторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-[(R)- або (S)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 290) | Ij-29 | Regis (R, R) Whelk-O1<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 80/20<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Regis (R, R) Whelk-O1<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 80/20<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 2,61 |
| Ik-44 | 5-[1-(2,6-Дифторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-метил-7-[(S)- або (R)-1-(2-трифторметилфеніл)-етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 291) | | | | 3,11 |
| Ik-45 | (R)- або (S)-2-Циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер A) (Приклад 293) | Ic-97 | Chiralpak AD-H<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,42 |
| Ik-46 | (S)- або (R)-2-Циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер B) (Приклад 292) | | | | 1,97 |
| Ik-47 | (R)- або (S)-6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-4-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер A) (Приклад 295) | Ib-14 | Regis (R, R) Whelk-O1<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/(MeCN/ EtOH 1/1) 65/35<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Regis (R, R) Whelk-O1<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/(MeCN/ EtOH 1/1) 65/35<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,80 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-48 | (S)- або (R)-6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер B) | | | | 2,50 |
| Ik-49 | (R)- або (S)-2-Циклопропіл-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер A) (Приклад 296) | Ic-98 | Chiralpak IE<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 65/35<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IE<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 65/35<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,89 |
| Ik-50 | (S)- або (R)-2-Циклопропіл-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер B) (Приклад 297) | | | | 2,39 |
| Ik-51 | (R)- або (S)-6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер A) (Приклад 298) | Ic-99 | Chiralpak IE<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IE<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 2,56 |
| Ik-52 | (S)- або (R)-6-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер B) | | | | 3,19 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-53 | (R)- або (S)-2-(2,2-Дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 305) | Ic-100 | Regis (R, R) Whelk-O1<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Regis (R, R) Whelk-O1<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 2,24 |
| Ik-54 | (S)- або (R)-2-(2,2-Дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 306) | | | | 2,76 |
| Ik-55 | (R)- або (S)-2-Циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 309) | Ia-55 | Chiralpak IC<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 65/35<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IC<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 65/35<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,19 |
| Ik-56 | (S)- або (R)-2-Циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 310) | | | | 1,59 |
| Ik-57 | (R)- або (S)-2-Циклопропіл-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 311) | Ia-56 | Chiralpak IC<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IC<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,22 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-58 | (S)- або (R)-2-Циклопропіл-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 312) | | | | 1,62 |
| Ik-59 | (R)- або (S)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 314) | Ia-57 | Chiralpak IC<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 80/20<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IC<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 80/20<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,33 |
| Ik-60 | (S)- або (R)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 315) | | | | 1,80 |
| Ik-61 | (R)- або (S)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) | Ib-13 | Chiralpak AD-H<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 55/45<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 55/45<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 0,86 |
| Ik-62 | (S)- або (R)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 316) | | | | 1,20 |
| Ik-63 | (R)- або (S)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 317) | Ia-58 | Chiralpak AD-H<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,75 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-64 | (S)- або (R)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 318) | | | | 2,32 |
| Ik-65 | (R)- або (S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 319) | Ia-59 | Chiralpak IC<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IC<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,32 |
| Ik-66 | (S)- або (R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 320) | | | | 1,78 |
| Ik-67 | (R)- або (S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 321) | Ia-60 | Chiralpak IB<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IB<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,97 |
| Ik-68 | (S)- або (R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 322) | | | | 2,46 |
| Ik-69 | (S)-7-(2-Циклопропіл-бензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 323) | Ia-61 | Chiralpak AD-H<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,34 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-70 | (R)-7-(2-Циклопропіл-бензил)-5-[1-(2-дифтор-метил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 324) | | | | 1,70 |
| Ik-71 | (R)- або (S)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 325) | Ia-62 | Chiralpak AD-H 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 70/30 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 70/30 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 1,59 |
| Ik-72 | (S)- або (R)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 326) | | | | 2,16 |
| Ik-73 | (R)- або (S)-6-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-7-метил-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер A) (Приклад 327) | Ic-101 | Chiralpak AD-H 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 85/15 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 85/15 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 1,93 |
| Ik-74 | (S)- або (R)-6-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-7-метил-4-(2-трифторметил-бензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер B) (Приклад 328) | | | | 2,51 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-75 | (R)- або (S)-2-Циклопропіл-6-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер А) (Приклад 329) | Ic-102 | Regis (R, R) Whelk-O1<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 65/35<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Regis (R, R) Whelk-O1<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 65/35<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,82 |
| Ik-76 | (S)- або (R)-2-Циклопропіл-6-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро-піразоло[4,3-d]піримідин-5-он (Енантіомер В) (Приклад 330) | | | | 2,47 |
| Ik-77 | (R)- або (S)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер А) (Приклад 331) | Ia-65 | Chiralpak IC<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 60/40<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IC<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 60/40<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,22 |
| Ik-78 | (S)- або (R)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер В) (Приклад 332) | | | | 1,78 |
| Ik-79 | (R)- або (S)-5-[1-(2-Циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер А) (Приклад 333) | Ia-66 | Chiralpak IC<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IC<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 75/25<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,55 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-80 | (S)- або (R)-5-[1-(2-Циклопропіл-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 334) | | | | 2,18 |
| Ik-81 | (R)- або (S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-4-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 335) | Ia-67 | Chiralpak IC<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IC<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,41 |
| Ik-82 | (S)- або (R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-4-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 336) | | | | 2,01 |
| Ik-83 | (R)- або (S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 337) | Ia-69 | Chiralpak AD-H<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 50/50<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 50/50<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,24 |
| Ik-84 | (S)- або (R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 338) | | | | 1,81 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-85 | (R)- або (S)-2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер А) (Приклад 339) | Ia-68 | Chiralpak AD-H 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 50/50 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 50/50 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 1,07 |
| Ik-86 | (S)- або (R)-2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метил-феніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер В) (Приклад 340) | | | | 1,55 |
| Ik-87 | (R)- або (S)-2-Циклопропіл-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер А) (Приклад 344) | Ia-70 | Chiralpak IC 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 65/35 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | Chiralpak IC 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 65/35 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 1,47 |
| Ik-88 | (S)- або (R)-2-Циклопропіл-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер В) (Приклад 345) | | | | 2,42 |
| Ik-89 | (R)- або (S)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер А) (Приклад 346) | Ia-71 | Chiralpak IC 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 80/20 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | Chiralpak IC 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 80/20 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 1,45 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-90 | (S)- або (R)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 347) | | | | 2,28 |
| Ik-91 | (R)- або (S)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 348) | Ib-17 | ChiralCel OZ-H 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 60/40 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | ChiralCel OZ-H 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 60/40 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 0,91 |
| Ik-92 | (S)- або (R)-5-[1-(2-Дифторметил-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 349) | | | | 1,37 |
| Ik-93 | (R)- або (S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 350) | Ib-18 | ChiralCel OZ-H 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 50/50 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | ChiralCel OZ-H 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 50/50 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 0,93 |
| Ik-94 | (S)- або (R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 351) | | | | 1,53 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-95 | (R)- або (S)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 352) | Ib-19 | ChiralCel OZ-H<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 60/40<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | ChiralCel OZ-H<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 60/40<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 0,93 |
| Ik-96 | (S)- або (R)-5-(4'-Дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифтор-метилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 353) | | | | 1,42 |
| Ik-97 | (R)- або (S)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(3-трифтор-метилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 354) | Ia-75 | Chiralpak IC<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 50/50<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IC<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 50/50<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 0,98 |
| Ik-98 | (S)- або (R)-5-[1-(2-Фтор-6-метилфеніл)-піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(3-трифтор-метилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 355) | | | | 1,37 |
| Ik-99 | (R)- або (S)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 356) | Ia-76 | Chiralpak IC<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 50/50<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IC<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 50/50<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,11 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-100 | (S)- або (R)-5-(2'-Метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 357) | | | | 2,02 |
| Ik-101 | (R)- або (S)-2-Циклопропіл-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 358) | Ia-77 | Chiralpak IC<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IC<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,19 |
| Ik-102 | (S)- або (R)-2-Циклопропіл-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 359) | | | | 1,66 |
| Ik-103 | (R)- або (S)-5-[1-(2-Бром-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-4-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 360) | Ia-78 | Chiralpak IC<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 65/35<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IC<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 65/35<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,34 |
| Ik-104 | (S)- або (R)-5-[1-(2-Бром-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-4-метил-7-(2-трифторметил-бензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 361) | | | | 1,86 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-105 | (R)- або (S)-5-(2'-Метокси-4'-трифтор-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 362) | Ia-79 | Chiralpak IC<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IC<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 70/30<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,03 |
| Ik-106 | (S)- або (R)-5-(2'-Метокси-4'-трифтор-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 363) | | | | 1,37 |
| Ik-107 | (R)- або (S)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 366) | Ia-81 | Chiralpak AD-H<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 60/40<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 60/40<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 0,99 |
| Ik-108 | (S)- або (R)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 367) | | | | 1,33 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-109 | (R)- або (S)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 368) | Ia-80 | Chiralpak AD-H 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 50/50 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 50/50 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 0,99 |
| Ik-110 | (S)- або (R)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 369) | | | | 1,39 |
| Ik-111 | (R)- або (S)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 370) | Ib-20 | Chiralpak IF 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 65/35 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | Chiralpak IF 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 65/35 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 1,52 |
| Ik-112 | (S)- або (R)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 371) | | | | 1,94 |
| Ik-113 | (R)- або (S)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 372) | Ib-21 | Chiralpak IF 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 55/45 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | Chiralpak IF 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 55/45 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 1,54 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-114 | (S)- або (R)-5-[1-(2-Хлор-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 373) | | | | 2,05 |
| Ik-115 | (R)- або (S)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 374) | Ia-84 | Chiralpak AD-H<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 60/40<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 60/40<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 0,90 |
| Ik-116 | (S)- або (R)-7-(2-Циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-трифтор-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 375) | | | | 1,26 |
| Ik-117 | (R)- або (S)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 376) | Ia-85 | Chiralpak IC<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 55/45<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IC<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 55/45<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,10 |
| Ik-118 | (S)- або (R)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 377) | | | | 1,48 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-119 | (R)- або (S)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-циклопропіл-бензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 378) | Ia-86 | Chiralpak AD-H 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 55/45 150 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 55/45 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 1,23 |
| Ik-120 | (S)- або (R)-5-(4'-Хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-циклопропіл-бензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 379) | | | | 1,71 |
| Ik-121 | (R)- або (S)-2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 380) | Ia-87 | Chiralpak AD-H 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 50/50 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 50/50 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 1,00 |
| Ik-122 | (S)- або (R)-2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 381) | | | | 1,57 |
| Ik-123 | (R)- або (S)-2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 382) | Ia-88 | Chiralpak AD-H 30 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 55/45 160 мл/хвил. 100 бар, 40 °C | Chiralpak AD-H 4,6 × 250 мм, 5 мкм $CO_2$/EtOH 55/45 4 мл/хвил. 150 бар, 40 °C | 0,94 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ik-124 | (S)- або (R)-2-Циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 383) | | | | 1,33 |
| Ik-125 | (R)- або (S)-5-[1-(2-Бром-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер A) (Приклад 384) | Ia-89 | Chiralpak IF<br>30 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 50/50<br>160 мл/хвил.<br>100 бар, 40 °C | Chiralpak IF<br>4,6 × 250 мм, 5 мкм<br>$CO_2$/EtOH 55/45<br>4 мл/хвил.<br>150 бар, 40 °C | 1,96 |
| Ik-126 | (S)- або (R)-5-[1-(2-Бром-6-фторфеніл)-піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он (Енантіомер B) (Приклад 385) | | | | 2,77 |

II. Біологічні аналізи

In vitro аналіз

Адгезивні клітини (CHO-K1 C5AR1 бета-аррестинова клітинна лінія, DiscoverX, CA USA) промивали за допомогою PBS, відділяли шляхом інкубування з буфером для дисоціації (Gibco Cat# 13151-014, 2 мл на 165 $см^2$ чашки) впродовж 3 хвилин, потім промивали за допомогою 10 мл PBS (без $Mg^{++}$ та $Ca^{++}$) та підраховували. Висівали 7'500 клітин/лунку у планшети на 384 лунок (планшет для культури клітин MTP384, білий полістирол, Corning, кат.# 3570) у 20 мкл/лунку середовища для вирощування клітин (F12 HAMs/10 % FCS/1 % P/S) та інкубували при 37 °C / 5 % $CO_2$ / 24 год.

До середовища для аналізу додавали 5 мкл антагоністу у 6-кратній кінцевій концентрації або ДМСО-контроль, та далі 5 мкл 1-10 нМ C5a агоністу у 6-кратній кінцевій концентрації. Клітини центрифугували впродовж 1 хвил. при 1000 об/хвил. та інкубували впродовж 1,5 год. при 37 °C. Планшети урівноважували при кімнатній температурі впродовж декількох хвилин, після чого додавали 12 мкл/лунку реагенту для виявлення (PathHunter Detection Kit, DiscoverX, Cat# 93-0001). Планшети центрифугували впродовж 1 хвил. при 1000 об/хвил. та інкубували впродовж 45 хвилин при КТ, після чого виконували вимірювання на Fluostar Optima, BMG Labtech. Значення $IC_{50}$ були розраховані виходячи з діапазону значень, отриманих для серійних розведень антагоністу, з використанням програмного забезпечення для внутрішнього використання та приведені у нмоль/л.

Розраховані значення $IC_{50}$ можуть коливатися при щоденному виконанні клітинного аналізу. Коливання такого роду відомі спеціалістам у даній галузі. Середні значення $IC_{50}$, отримані у ході декількох вимірювань, приведені у вигляді середньогеометричних значень.

Антагоністичні активності ілюстративних сполук представлені у **Помилка! Джерело посилання не знайдено.**.

Таблиця 70

перелік прикладів та значень їх антагоністичної активності

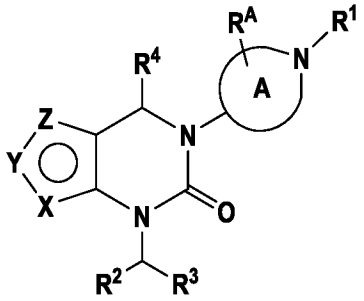
| Номер прикладу | Сполука № | C5aR $IC_{50}$ (нМ) | Номер прикладу | Сполука № | C5aR $IC_{50}$ (нМ) | Номер прикладу | Сполука № | C5aR $IC_{50}$ (нМ) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Ia-1A | 85 | 130 | If-31 | 390 | 259 | Ia-42 | 49 |
| 2 | Ib-1 | 10 | 131 | Ig-25 | 100 | 260 | Ia-43 | 40 |
| 3 | Ic-2 | 36 | 132 | Ig-26 | 8 | 261 | Ik-25 | 580 |
| 4 | Id-1 | 293 | 133 | Ig-27 | 22 | 262 | Ik-26 | 472 |
| 5 | Ia-2 | 16 | 134 | Ig-28 | 13 | 263 | Ik-27 | 21 |
| 6 | Ib-2 | 9 | 135 | Ig-29 | 17 | 264 | Ia-45 | 216 |
| 7 | Ic-1 | 16 | 136 | Ig-30 | 163 | 265 | Ik-29 | 12 |
| 8 | Ic-3 | 14 | 137 | Ig-31 | 81 | 266 | Ik-30 | 356 |
| 9 | Ic-4 | 8 | 138 | Ia-16 | 11 | 267 | Ia-46 | 201 |
| 10 | Ie-1 | 341 | 139 | Ig-32 | 18 | 268 | Ia-47 | 72 |
| 11 | Ia-3 | 603 | 140 | Ig-33 | 18 | 269 | Ia-48 | 193 |
| 12 | Ia-4 | 226 | 141 | Ig-34 | 21 | 270 | Ij-23 | 54 |
| 13 | Ia-5 | 28 | 142 | Ig-35 | 32 | 271 | Ij-24 | 51 |
| 14 | Ib-3 | 466 | 143 | Ig-36 | 17 | 272 | Ij-25 | 18 |
| 15 | Ia-6 | 45 | 144 | Ig-37 | 14 | 273 | Ij-26 | 13 |
| 16 | Id-2 | 74 | 145 | Ia-17 | 13 | 274 | Ik-32 | 37 |
| 17 | Ic-5 | 13 | 146 | Ia-18 | 32 | 275 | Ik-34 | 20 |
| 18 | Ic-6 | 132 | 147 | Ic-35 | 152 | 276 | Ik-35 | 491 |
| 19 | Ic-7 | 637 | 148 | Ic-36 | 341 | 277 | Ik-36 | 56 |
| 20 | If-1 | 12 | 149 | Ic-37 | 70 | 278 | Ik-37 | 492 |
| 21 | Ia-7 | 13 | 150 | Ic-38 | 767 | 279 | Ik-38 | 28 |
| 22 | Ia-8 | 10 | 151 | Ic-39 | 517 | 280 | Ij-30 | 12 |
| 23 | Ih-1 | 16 | 152 | Ic-40 | 322 | 281 | Ij-31 | 17 |
| 24 | Ic-8 | 15 | 153 | If-32 | 40 | 282 | Ij-32 | 18 |
| 25 | Ic-9 | 18 | 154 | If-33 | 26 | 283 | Ij-33 | 8 |
| 26 | If-2 | 173 | 155 | Ig-38 | 25 | 284 | Ij-34 | 9 |
| 27 | Ic-10 | 17 | 156 | Ic-41 | 10 | 285 | Ij-35 | 9 |
| 28 | Ic-12 | 83 | 157 | If-34 | 17 | 286 | Ik-39 | 33 |
| 29 | If-3 | 103 | 158 | Ic-43 | 11 | 287 | Ik-40 | 37 |
| 30 | If-4 | 95 | 159 | Ic-44 | 8 | 288 | Ik-41 | 75 |
| 31 | Ic-11 | 13 | 160 | Ic-45 | 147 | 289 | Ik-42 | 55 |
| 32 | If-5 | 14 | 161 | Ic-46 | 7 | 290 | Ik-43 | 351 |
| 33 | If-6 | 12 | 162 | Ic-47 | 9 | 291 | Ik-44 | 116 |
| 34 | If-7 | 22 | 163 | Ic-48 | 10 | 292 | Ik-46 | 515 |
| 35 | Ia-9 | 9 | 164 | Ic-49 | 13 | 293 | Ik-45 | 20 |
| 36 | Ih-2 | 7 | 165 | Ic-50 | 8 | 294 | Ia-54 | 56 |
| 37 | Ih-3 | 53 | 166 | Ic-52 | 12 | 295 | Ik-47 | 25 |
| 38 | Ih-4 | 12 | 167 | Ic-53 | 10 | 296 | Ik-49 | 15 |
| 39 | If-8 | 16 | 168 | Ic-54 | 6 | 297 | Ik-50 | 326 |
| 40 | Ic-13 | 27 | 169 | Ic-55 | 8 | 298 | Ik-51 | 29 |
| 41 | Ic-14 | 17 | 170 | Ic-56 | 6 | 299 | Ij-36 | 402 |
| 42 | Ic-15 | 24 | 171 | Ic-57 | 17 | 300 | Ij-37 | 29 |
| 43 | Ic-16 | 18 | 172 | Ic-58 | 11 | 301 | Ij-38 | 69 |
| 44 | Ij-1 | 35 | 173 | Ic-59 | 15 | 302 | Ij-40 | 48 |
| 45 | If-9 | 203 | 174 | Ic-60 | 7 | 303 | Ij-41 | 10 |
| 46 | Ic-17 | 21 | 175 | Ic-61 | 14 | 304 | Ij-42 | 35 |
| 47 | Ij-2 | 19 | 176 | Ic-62 | 16 | 305 | Ik-53 | 16 |
| 48 | Ij-3 | 18 | 177 | Id-4 | 48 | 306 | Ik-54 | 285 |
| 49 | Ij-4 | 12 | 178 | Ic-64 | 16 | 307 | Ij-43 | 30 |
| 50 | Ih-5 | 85 | 179 | Id-5 | 152 | 308 | Ij-44 | 22 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 51 | Ih-6 | 46 | 180 | Ic-66 | 11 | 309 | Ik-55 | 11 |
| 52 | Ij-6 | 72 | 181 | Id-6 | 50 | 310 | Ik-56 | 30 |
| 53 | If-10 | 46 | 182 | Ic-68 | 30 | 311 | Ik-57 | 13 |
| 54 | Ij-7 | 14 | 183 | Ic-69 | 22 | 312 | Ik-58 | 72 |
| 55 | Ia-10 | 11 | 184 | Ic-70 | 9 | 313 | Ia-51 | 13 |
| 56 | Ig-1 | 91 | 185 | Ik-3 | 10 | 314 | Ik-59 | 8 |
| 57 | Ik-1 | 19 | 186 | Ik-4 | 8 | 315 | Ik-60 | 362 |
| 58 | Ik-2 | 238 | 187 | Ik-5 | 13 | 316 | Ik-62 | 9 |
| 59 | If-11 | 196 | 188 | Ik-6 | 10 | 317 | Ik-63 | 11 |
| 60 | If-12 | 56 | 189 | Ik-7 | 10 | 318 | Ik-64 | 131 |
| 61 | Ia-11 | 16 | 190 | Ik-8 | 11 | 319 | Ik-65 | 2 |
| 62 | If-13 | 105 | 191 | If-35 | 4 | 320 | Ik-66 | 325 |
| 63 | If-14 | 91 | 192 | Ic-74 | 4 | 321 | Ik-67 | 196 |
| 64 | If-15 | 21 | 193 | Ib-5 | 14 | 322 | Ik-68 | 3 |
| 65 | If-16 | 120 | 194 | Ic-75 | 5 | 323 | Ik-69 | 9 |
| 66 | Ig-2 | 152 | 195 | Ia-1B | 45 | 324 | Ik-70 | 182 |
| 67 | Ig-3 | 15 | 196 | Ia-20 | 11 | 325 | Ik-71 | 14 |
| 68 | Ij-8 | 318 | 197 | Ib-6 | 17 | 326 | Ik-72 | 355 |
| 69 | Ij-9 | 38 | 198 | Ic-76 | 13 | 327 | Ik-73 | 520 |
| 70 | Ij-10 | 512 | 199 | Ia-21 | 32 | 328 | Ik-74 | 10 |
| 71 | If-17 | 24 | 200 | Ic-77 | 4 | 329 | Ik-75 | 18 |
| 72 | If-18 | 43 | 201 | Ic-78 | 6 | 330 | Ik-76 | 1424 |
| 73 | If-19 | 17 | 202 | Ik-9 | 919 | 331 | Ik-77 | 6 |
| 74 | If-20 | 26 | 203 | Ik-10 | 74 | 332 | Ik-78 | 184 |
| 75 | Ic-18 | 171 | 204 | Ib-7 | 23 | 333 | Ik-79 | 14 |
| 76 | Ib-4 | 20 | 205 | Ic-79 | 8 | 334 | Ik-80 | 210 |
| 77 | Ic-19 | 10 | 206 | Ic-80 | 3 | 335 | Ik-81 | 12 |
| 78 | If-21 | 14 | 207 | Ic-81 | 15 | 336 | Ik-82 | 89 |
| 79 | Ig-4 | 676 | 208 | Ic-82 | 3 | 337 | Ik-83 | 15 |
| 80 | Ig-5 | 350 | 209 | Ic-83 | 5 | 338 | Ik-84 | 110 |
| 81 | Ic-20 | 21 | 210 | Ie-2 | 46 | 339 | Ik-85 | 12 |
| 82 | Ic-21 | 119 | 211 | Ib-8 | 275 | 340 | Ik-86 | 67 |
| 83 | Ic-22 | 75 | 212 | Ic-84 | 10 | 341 | Ia-72 | 31 |
| 84 | Ic-23 | 74 | 213 | Ic-86 | 53 | 342 | Ia-73 | 24 |
| 85 | Ij-11 | 34 | 214 | Ic-87 | 87 | 343 | Ia-74 | 57 |
| 86 | Ij-12 | 230 | 215 | Id-7 | 146 | 344 | Ik-87 | 8 |
| 87 | If-22 | 12 | 216 | Ia-24 | 41 | 345 | Ik-88 | 35 |
| 88 | Ig-6 | 156 | 217 | Ia-25 | 11 | 346 | Ik-89 | 7 |
| 89 | Ia-13 | 54 | 218 | Ib-9 | 12 | 347 | Ik-90 | 201 |
| 90 | Ia-14 | 153 | 219 | Ic-88 | 38 | 348 | Ik-91 | 11 |
| 91 | Ic-24 | 26 | 220 | Ik-11 | 8 | 349 | Ik-92 | 918 |
| 92 | If-23 | 428 | 221 | Ik-12 | 77 | 350 | Ik-93 | 4 |
| 93 | Ic-25 | 17 | 222 | Ic-89 | 19 | 351 | Ik-94 | 784 |
| 94 | If-24 | 727 | 223 | Ic-90 | 32 | 352 | Ik-95 | 11 |
| 95 | Ij-13 | 125 | 224 | Ic-91 | 76 | 353 | Ik-96 | 997 |
| 96 | Ij-14 | 492 | 225 | Ik-13 | 34 | 354 | Ik-97 | 5 |
| 97 | Ic-27 | 30 | 226 | Ik-14 | 24 | 355 | Ik-98 | 298 |
| 98 | Ic-28 | 24 | 227 | Ic-92 | 10 | 356 | Ik-99 | 5 |
| 99 | If-26 | 354 | 228 | Ia-28 | 10 | 357 | Ik-100 | 572 |
| 100 | Ij-15 | 339 | 229 | Ij-16 | 550 | 358 | Ik-101 | 12 |
| 101 | Ic-29 | 22 | 230 | Ia-29 | 37 | 359 | Ik-102 | 185 |
| 102 | Ig-7 | 278 | 231 | Ia-30 | 17 | 360 | Ik-103 | 3 |
| 103 | Ig-8 | 351 | 232 | Ia-31 | 16 | 361 | Ik-104 | 13 |
| 104 | Ig-9 | 146 | 233 | Ia-32 | 10 | 362 | Ik-105 | 9 |
| 105 | Ig-10 | 330 | 234 | Ik-15 | 109 | 363 | Ik-106 | 97 |
| 106 | Ig-11 | 24 | 235 | Ik-16 | 169 | 364 | Ia-82 | 84 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 107 | Ig-12 | 52 | 236 | Ia-34 | 312 | 365 | Ia-83 | 45 |
| 108 | Ic-30 | 21 | 237 | Ia-35 | 80 | 366 | Ik-107 | 10 |
| 109 | Ic-31 | 27 | 238 | Ij-17 | 166 | 367 | Ik-108 | 286 |
| 110 | Ic-32 | 28 | 239 | Id-8 | 59 | 368 | Ik-109 | 8 |
| 111 | If-27 | 29 | 240 | Ia-36 | 630 | 369 | Ik-110 | 256 |
| 112 | If-28 | 18 | 241 | Ik-17 | 112 | 370 | Ik-111 | 19 |
| 113 | Ig-13 | 110 | 242 | Ik-18 | 628 | 371 | Ik-112 | 1332 |
| 114 | Ig-14 | 107 | 243 | Ij-18 | 28 | 372 | Ik-113 | 11 |
| 115 | Ig-15 | 137 | 244 | Ij-19 | 16 | 373 | Ik-114 | 1006 |
| 116 | Ig-16 | 844 | 245 | Ij-20 | 16 | 374 | Ik-115 | 8 |
| 117 | Ig-17 | 33 | 246 | Ik-19 | 21 | 375 | Ik-116 | 146 |
| 118 | If-29 | 578 | 247 | Ik-20 | 21 | 376 | Ik-117 | 5 |
| 119 | Ig-18 | 296 | 248 | Ih-7 | 16 | 377 | Ik-118 | 552 |
| 120 | Ig-19 | 1354 | 249 | Ia-40 | 69 | 378 | Ik-119 | 6 |
| 121 | Ic-33 | 17 | 250 | Ih-8 | 10 | 379 | Ik-120 | 412 |
| 122 | If-30 | 342 | 251 | Ih-9 | 9 | 380 | Ik-121 | 21 |
| 123 | Ig-20 | 19 | 252 | Ia-41 | 9 | 381 | Ik-122 | 190 |
| 124 | Ig-21 | 13 | 253 | Ik-21 | 16 | 382 | Ik-123 | 21 |
| 125 | Ig-22 | 14 | 254 | Ik-22 | 192 | 383 | Ik-124 | 204 |
| 126 | Ig-23 | 15 | 255 | Ik-23 | 87 | 384 | Ik-125 | 12 |
| 127 | Ig-24 | 14 | 256 | Ik-24 | 570 | 385 | Ik-126 | 491 |
| 128 | Ia-15 | 15 | 257 | Ij-21 | 9 | | | |
| 129 | Ic-34 | 20 | 258 | Ij-22 | 14 | | | |

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):




, Формула (I)

у якій

Y являє собою $NR^5$;

та X та Z незалежно являють собою N або CH;

Y являє собою $CR^6$; один з X та Z являє собою $NR^7$, O або S та інший з X та Z являє собою N; або

Y являє собою N; один з X та Z являє собою $NR^8$ та інший з X та Z являє собою N або CH;

кільце A являє собою насичене 4-7-членне моноциклічне карбоциклічне кільце, яке містить кільцевий атом азоту, до якого приєднаний $R^1$, де зазначене кільце A необов'язково монозаміщене за допомогою $R^A$; де $R^A$ являє собою $(C_{1-4})$алкіл;

$R^1$ являє собою феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил, де зазначений феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з $(C_{1-4})$алкілу; $(C_{1-4})$алкокси; $(C_{1-3})$фторалкілу; $(C_{1-3})$фторалкокси; галогену; ціано або $(C_{3-6})$циклоалкілу;

$R^2$ являє собою феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил; де зазначений феніл, 5-членний гетероарил або 6-членний гетероарил незалежно є моно- або ди-, або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з:

$(C_{1-4})$алкілу;

$(C_{1-4})$алкокси;

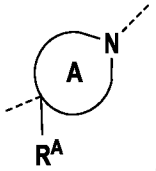
$(C_{1-3})$фторалкілу;

$(C_{1-3})$фторалкокси;

галогену;
$(C_{3-6})$циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ являє собою прямий зв'язок, -O- або -$(C_{1-3})$алкілен-O-, та де $(C_{3-6})$циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; або
$R^{21a}R^{21b}N$-, де $R^{21a}$ та $R^{21b}$ незалежно являють собою водень або $(C_{1-4})$алкіл;
$R^3$ являє собою водень або $(C_{1-3})$алкіл;
$R^4$ являє собою водень або $(C_{1-4})$алкіл;
$R^5$ являє собою водень;
$(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{1-4})$алкіл, який монозаміщений за допомогою гідрокси, $(C_{1-4})$алкокси, ціано або $R^{N1}R^{N2}N$-, де
$R^{N1}$ та $R^{N2}$ разом з атомом азоту утворюють 4-6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один додатковий кільцевий гетероатом, вибраний з O та N; де зазначене кільце необов'язково монозаміщене за допомогою $(C_{1-4})$алкілу або $(C_{1-4})$алкокси;
$R^{N1}$ та $R^{N2}$ незалежно вибирають з водню, $(C_{1-4})$алкілу, $(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілену- або $(C_{1-4})$алкоксі-$(C_{2-4})$алкілену;
$R^{N1}$ являє собою $(C_{1-4})$алкіл-C(O)-; та $R^{N2}$ являє собою водень або $(C_{1-4})$алкіл; або
$R^{N1}$ являє собою фенілсульфоніл-, де феніл необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з $(C_{1-4})$алкілу, $(C_{1-4})$алкокси, галогену, ціано або нітро; та $R^{N2}$ являє собою водень або $(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{2-4})$алкіл, який є ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з гідрокси, $(C_{1-4})$алкокси або $R^{N1}R^{N2}N$-, де
$R^{N1}$ та $R^{N2}$ разом з атомом азоту утворюють 4-6-членне насичене кільце; або
$R^{N1}$ та $R^{N2}$ незалежно вибирають з водню або $(C_{1-4})$алкілу;
$(C_{2-4})$фторалкіл;
$(CH_3)_3Si$-$(CH_2)_2$-O-$(C_{1-4})$алкілен-;
$(C_{2-5})$алкініл;
$(C_{2-5})$алкеніл;
$R^{N3}R^{N4}N$-C(O)-$(C_{0-4})$алкілен-, де $R^{N3}$ та $R^{N4}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{1-4})$алкоксі-C(O)-$(C_{0-4})$алкілен-;
$(C_{1-4})$алкоксі-C(O)-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен монозаміщений за допомогою $R^{N5}R^{N6}N$-, де $R^{N5}$ та $R^{N6}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{1-4})$алкоксі-C(O)-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен заміщений одним-трьома атомами галогену;
$(C_{1-4})$алкоксі-C(O)-NH-$(C_{2-4})$алкілен-, де $(C_{2-4})$алкілен- необов'язково заміщений одним-трьома атомами галогену;
$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, $(C_{1-4})$алкілу, нітро або $(C_{1-4})$алкокси-C(O)-NH-; або
кільце $^B$-$X^B$-; де $X^B$ означає прямий зв'язок або $(C_{1-4})$алкілен-; та де кільце $^B$ являє собою 4-6-членний насичений гетероцикліл, який містить один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з O, S та $NR^B$, де зазначене кільце $^B$ приєднане до $X^B$ через кільцевий атом вуглецю;
де зазначене кільце $^B$ необов'язково заміщене одним або двома замісниками, незалежно вибраними з оксо, гідрокси, фтору, $(C_{1-4})$алкілу або $(C_{1-4})$алкокси; та де
$R^B$ незалежно являє собою водень;
$(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{2-4})$фторалкіл;
$(C_{1-4})$алкіл-C(O)-;
$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-;
$(C_{1-4})$алкіл-$SO_2$-;
$R^{N7}R^{N8}N$-$SO_2$-, де $R^{N7}$ та $R^{N8}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;
$R^{N9}R^{N10}N$-C(O)-, де $R^{N9}$ та $R^{N10}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;
кільце $^C$-O-C(O)-, де кільце $^C$ являє собою $(C_{3-6})$циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню, та де кільце $^C$ необов'язково заміщене одним $R^C$, де $R^C$ означає $(C_{1-4})$алкіл або $(C_{1-4})$фторалкіл; або
кільце $^D$, де кільце $^D$ являє собою 5-6-членний гетероарил, який містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N або S, та де кільце $^D$ не заміщене або монозаміщене за допомогою $R^D$, де $R^D$ означає $(C_{1-4})$алкіл або $(C_{1-4})$фторалкіл;
$R^6$ являє собою водень;
$(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{1-4})$фторалкіл; або
$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену або $(C_{1-4})$алкілу;
$R^7$ являє собою водень;

$(C_{1-4})$алкіл або $(CH_3)_3Si-(CH_2)_2-O-(C_{1-4})$алкілен-; та
$R^8$ являє собою водень;
$(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{2-4})$фторалкіл;
$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену або $(C_{1-4})$алкілу;
$(C_{1-4})$алкоксі-C(O)-$(C_{1-4})$алкілен-; або
$(CH_3)_3Si-(CH_2)_2-O-(C_{1-4})$алкілен-;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де кільце A являє собою фрагмент:




,

де зазначене кільце A вибирають з азетидин-1,3-дііл, піролідин-1,3-дііл, піперидин-1,4-дііл, піперидин-1,3-дііл та азепан-1,4-дііл; та де зазначене кільце A заміщене за допомогою $R^1$ на кільцевому атомі азоту та необов'язково заміщене на кільцевому атомі вуглецю, приєднаному до решти молекули, за допомогою $R^A$, де $R^A$ означає $(C_{1-4})$алкіл;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1 або 2, де
Y являє собою $NR^5$; один з X та Z являє собою N та інший з X та Z являє собою N або CH;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де $R^1$ являє собою феніл, який є моно- або дизаміщеним; де щонайменше один замісник приєднаний у орто-положенні відносно точки приєднання решти молекули;
де зазначений орто-замісник являє собою $(C_{1-4})$алкіл), $(C_{1-4})$алкокси, галоген або $(C_{1-3})$фторалкіл;
та, якщо присутній, замісник, що залишився, незалежно являє собою метил, метокси, галоген або ціано;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де $R^1$ означає 2-хлор-6-метилфеніл, 2-фтор-6-метилфеніл, 2,6-диметилфеніл, 2-метокси-6-метилфеніл, 2-фтор-6-ціанофеніл, 2-фтор-6-трифторметилфеніл, 2-фтор-6-трифторметоксифеніл, 4-хлор-2,5-диметил-2H-піразол-3-іл, 2,5-диметил-4-ціанопіразол-3-іл, 3-фторпіридин-2-іл, 3-метоксипіридин-2-іл, 2-метокси-4-метилпіридин-3-іл, 2-фтор-4-метилпіридин-3-іл, 2-метил-4-фтор-, 2-ціано-4-метилпіридин-3-іл, 2,4-диметоксипіридин-3-іл, 4-метокси-6-метилпіримідин-5-іл, 4,6-диметоксипіримідин-5-іл, 2,6-дифторфеніл, 2-хлор-6-фторфеніл, 2-бром-6-фторфеніл, 2-фтор-6-дифторметилфеніл, 2-фтор-6-циклопропілфеніл, 2-метокси-4-хлорпіридин-3-іл, 2-метокси-4-дифторметилпіридин-3-іл або 2-метокси-4-трифторметилпіридин-3-іл;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де $R^2$ являє собою феніл; де зазначений феніл є моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з $(C_{1-4})$алкілу, $(C_{1-4})$алкокси, $(C_{1-3})$фторалкілу, $(C_{1-3})$фторалкокси, галогену та $(C_{3-6})$циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ являє собою прямий зв'язок, -O- або -$(C_{1-3})$алкілен-O-, та де $(C_{3-6})$циклоалкіл містить один необов'язковий кільцевий атом кисню; або 6-членний гетероарил, який містить один або два атоми азоту; де зазначений 6-членний гетероарил незалежно є моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з $(C_{1-4})$алкокси, $(C_{1-3})$фторалкілу, галогену та $(C_{3-6})$циклоалкіл-$X^{21}$-, де $X^{21}$ являє собою прямий зв'язок, -O- або -$(C_{1-3})$алкілен-O-, та де $(C_{3-6})$циклоалкіл містить один необов'язковий кільцевий атом кисню;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де $R^2$ являє собою 2-хлорфеніл, 2-циклопропілфеніл, 2-ізопропілфеніл, 2-етоксифеніл, 2-трифторметилфеніл, 2-ізопропоксифеніл, 2-циклопропоксифеніл, 2-(оксетан-3-ілокси)-феніл, 2-циклопропілметоксифеніл, 2-фтор-6-трифторметилфеніл, 2-бром-6-трифторметилфеніл, 2-трифторметоксифеніл, 2,4-дифтор-6-ізопропоксифеніл, 4-ізопропілпіримід-5-іл, 3-трифторметилпіразин-2-іл, 3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-метил-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-хлор-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-фтор-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-метиламіно-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-метокси-3-трифторметилпіридин-2-іл, 6-диметиламіно-3-

трифторметилпіридин-2-іл, 4-трифторметилпіридин-3-іл або 2-метил-4-трифторметилтіазол-5-іл;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де $R^5$ являє собою водень;
$(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{1-4})$алкіл, який монозаміщений за допомогою $(C_{1-4})$алкокси або ціано;
$(C_{2-4})$алкіл, який монозаміщений за допомогою гідрокси або $R^{N1}R^{N2}N$-, де
$R^{N1}$ та $R^{N2}$ разом з атомом азоту утворюють 4-6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один додатковий кільцевий гетероатом, вибраний з O та N; де зазначене кільце необов'язково монозаміщене за допомогою $(C_{1-4})$алкілу або $(C_{1-4})$алкокси;
$R^{N1}$ та $R^{N2}$ незалежно вибирають з водню, $(C_{1-4})$алкілу, $(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілену- або $(C_{1-4})$алкоксі-$(C_{2-4})$алкілену;
$R^{N1}$ являє собою $(C_{1-4})$алкіл-C(O)-; та $R^{N2}$ являє собою водень або $(C_{1-4})$алкіл; або
$R^{N1}$ являє собою фенілсульфоніл-, де феніл необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з $(C_{1-4})$алкілу, $(C_{1-4})$алкокси, галогену, ціано або нітро; та $R^{N2}$ являє собою водень або $(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{3-4})$алкіл, який є дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з гідрокси, $(C_{1-4})$алкокси або $R^{N11}R^{N12}N$-, де $R^{N11}$ та $R^{N12}$ незалежно вибирають з водню або $(C_{1-4})$алкілу;
$(C_{2-4})$фторалкіл;
$(C_{2-5})$алкеніл;
$(C_{1-4})$алкоксі-C(O)-$(C_{1-4})$алкілен-;
$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору, метилу, нітро або $(C_{1-4})$алкокси-C(O)-NH-;
кільце $^{B1}$-$X^{B1}$-; де $X^{B1}$ означає прямий зв'язок або $(C_{1-4})$алкілен-; та де кільце $^{B1}$ являє собою 4-6-членний насичений гетероцикліл, який містить один кільцевий гетератом, який являє собою O, де зазначене кільце $^{B1}$ приєднане до $X^{B1}$ через кільцевий атом вуглецю; де зазначене кільце $^{B1}$ необов'язково заміщене одним замісником, вибраним з гідрокси, фтору, $(C_{1-4})$алкілу або $(C_{1-4})$алкокси; або
кільце $^{B2}$-$X^{B2}$-; де $X^{B2}$ означає прямий зв'язок або $(C_{1-4})$алкілен-; та де кільце $^{B2}$ являє собою 4-6-членний насичений гетероцикліл, який містить один кільцевий гетератом, який являє собою $NR^B$, де зазначене кільце $^{B2}$ приєднане до $X^{B2}$ через кільцевий атом вуглецю; де зазначене кільце $^{B2}$ необов'язково заміщене одним оксо-замісником або одним або двома фтор-замісниками; та де
$R^B$ незалежно являє собою водень;
$(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{2-4})$фторалкіл;
$(C_{1-4})$алкіл-C(O)-;
$(C_{1-4})$алкокси-C(O)-;
$(C_{1-4})$алкіл-$SO_2$-;
$R^{N7}R^{N8}N$-$SO_2$-, де $R^{N7}$ та $R^{N8}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;
$R^{N9}R^{N10}N$-C(O)-, де $R^{N9}$ та $R^{N10}$ незалежно означають водень або $(C_{1-4})$алкіл;
кільце $^{C}$-O-C(O)-, де кільце $^{C}$ являє собою $(C_{3-6})$циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню, та де кільце $^{C}$ необов'язково заміщене одним $R^C$, де $R^C$ означає $(C_{1-4})$алкіл або $(C_{1-4})$фторалкіл; або
кільце $^{D}$, де кільце $^{D}$ являє собою 5-6-членний гетероарил, який містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N або S, та де кільце $^{D}$ не заміщене або монозаміщене за допомогою $R^D$, де $R^D$ означає $(C_{1-4})$алкіл або $(C_{1-4})$фторалкіл;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де $R^5$ являє собою водень;
$(C_{1-4})$алкіл;
$(C_{1-4})$алкіл, який монозаміщений за допомогою $(C_{1-4})$алкокси або ціано;
$(C_{2-4})$алкіл, який монозаміщений за допомогою гідрокси;
$(C_{2-4})$фторалкіл;
$(C_{2-5})$алкеніл;
$(C_{1-4})$алкоксі-C(O)-$(C_{1-4})$алкілен-;
$(C_{3-6})$циклоалкіл-$(C_{0-4})$алкілен-, де циклоалкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з фтору та метилу;
кільце $^{B1}$-$X^{B1}$-; де $X^{B1}$ означає прямий зв'язок або метилен; та де кільце $^{B1}$ являє собою 4-6-членний насичений гетероцикліл, який містить один кільцевий гетератом, який являє собою O,

де зазначене кільце $^{B1}$ приєднане до $X^{B1}$ через кільцевий атом вуглецю; де зазначене кільце $^{B1}$ необов'язково заміщене одним замісником, вибраним з гідрокси, фтору або ($C_{1-4}$)алкілу;
кільце $^{B2}$-$X^{B2}$-; де $X^{B2}$ означає прямий зв'язок або метилен; та де кільце $^{B2}$ являє собою 4-6-членний насичений гетероцикліл, який містить один кільцевий гетероатом, який являє собою $NR^B$, де зазначене кільце $^B$ приєднане до $X^{B2}$ через кільцевий атом вуглецю; де зазначене кільце $^{B2}$ необов'язково заміщене одним оксо-замісником або двома фтор-замісниками; та де $R^B$ незалежно являє собою водень;
($C_{2-4}$)фторалкіл;
($C_{1-4}$)алкокси-C(O)-;
кільце $^C$-O-C(O)-, де кільце $^C$ являє собою ($C_{3-6}$)циклоалкіл, який необов'язково містить один кільцевий атом кисню, та де кільце $^C$ необов'язково заміщене одним метилом; або
кільце $^D$, де кільце $^D$ являє собою 5-6-членний гетероарил, який містить від 1 до 3 гетероатомів, незалежно вибраних з O, N або S, та де кільце $^D$ не заміщене або монозаміщене за допомогою $R^D$, де $R^D$ означає ($C_{1-4}$)алкіл або ($C_{1-4}$)фторалкіл;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де $R^4$ являє собою водень або метил;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за п. 1, яка являє собою:
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-4-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
складний метиловий ефір [6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-5-оксо-4-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]оцтової кислоти;
2-циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
2-циклопропілметил-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(1-метилциклопропілметил)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
2-етил-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
2-трет-бутил-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
2-(1-фторциклопропілметил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-ізопропіл-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-ізопропеніл-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
2-(2,2-дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(S)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
2-(2,2-дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
2-(1-фторциклопропілметил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;

2-циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
2-(2,2-дифторпропіл)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
2-(1-фторциклопропілметил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
2-циклопропіл-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(R)-2-(2,2-дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(S)-2-(2,2-дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
4-(2-циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(2-ізопропілбензил)-2-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(R)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(R)-2-циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(S)-2-циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-етоксиметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-[$^{2}H_{3}$]метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
складний метиловий ефір [5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]оцтової кислоти;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(2-гідроксіетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
7-(2-циклопропоксибензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-(1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл)-2-метил-7-(3-трифторметил-[6-2H]піридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-ацетонітрил;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(2-аміноетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
складний метиловий ефір 2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-2-метилпропіонової кислоти;
2-(2,2-діетоксіетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-ацетамід;

2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-N,N-диметилацетамід;
складний метиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-2-метилпропіонової кислоти;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(2-гідроксипропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-[2-(3-метоксіазетидин-1-іл)етил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
7-(6-хлор-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(6-фтор-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(6-метил-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(6-метокси-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(3-гідрокси-2-метилпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(2,3-дигідроксипропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-((R)-2-гідрокси-3-метоксипропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
складний метиловий ефір 2-хлор-3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]пропіонової кислоти;
3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-2-метилпропіонітрил;
2-(3-аміно-2-метилпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-((S)-2-гідрокси-3-метоксипропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2,6-диметилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-метокси-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
3-фтор-2-{4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]піперидин-1-іл}бензонітрил;
7-(6-диметиламіно-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(6-метиламіно-3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-(2'-фтор-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
складний метиловий ефір 2-диметиламіно-3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-пропіонової кислоти;
5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(2-диметиламіно-3-гідроксипропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(2-метиламіноетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(2-диметиламіноетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(2-піролідин-1-ілетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(2-піперидин-1-ілетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(2-морфолін-4-ілетил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
N-{2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]етил}ацетамід;
складний трет-бутиловий ефір {2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]етил}карбамінової кислоти;
2-метил-5-(3'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(2-циклопропіламіноетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-[2-(ізопропілметиламіно)етил]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-[2-(циклопропілметиламіно)етил]-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-{2-[(2-метоксіетил)метиламіно]етил}-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]пропіонамід;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-оксетан-3-іл-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]пропіонітрил;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(2-нітроциклогексил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
складний трет-бутиловий ефір {2,2,2-трифтор-1-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-1-метилетил}карбамінової кислоти;
2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]ізобутирамід;
4'-метил-4-[2-метил-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-2'-карбонітрил;
5-(4'-фтор-2'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-2-метилпропіонітрил;
2-(2-аміно-1,1-диметилетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
складний трет-бутиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]азетидин-1-карбонової кислоти;
складний трет-бутиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]піролідин-1-карбонової кислоти;
5-(2',4'-диметокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
складний трет-бутиловий ефір 2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]піролідин-1-карбонової кислоти;
складний трет-бутиловий ефір {2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]циклопентил}карбамінової кислоти;
4-хлор-N-{2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-1,1-диметилетил}бензолсульфонамід;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(1-ізобутилазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-[1-(2,2-дифторетил)азетидин-3-іл]-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-[1-(2-фторетил)азетидин-3-іл]-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
складний трет-бутиловий ефір (R)-4,4-дифтор-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]піролідин-1-карбонової кислоти;
складний трет-бутиловий ефір (S)-4,4-дифтор-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]піролідин-1-карбонової кислоти;
N-{2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-1,1-диметилетил}-2-нітробензолсульфонамід;
2-((R)-4,4-дифторпіролідин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-((S)-4,4-дифторпіролідин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(1-ацетилпіролідин-3-іл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(1-ацетилазетидин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(1-ацетилпіролідин-2-ілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
складний метиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]азетидин-1-карбонової кислоти;
складний трет-бутиловий ефір (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]азетидин-1-карбонової кислоти;
складний метиловий ефір (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]азетидин-1-карбонової кислоти;
складний етиловий ефір (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]азетидин-1-карбонової кислоти;
складний ізопропіловий ефір (S)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]-азетидин-1-карбонової кислоти;
складний етиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]азетидин-1-карбонової кислоти;
складний ізопропіловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]азетидин-1-карбонової кислоти;
складний трет-бутиловий ефір (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]азетидин-1-карбонової кислоти;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(1-ізобутирилазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
складний ізобутиловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]азетидин-1-карбонової кислоти;
складний метиловий ефір (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]азетидин-1-карбонової кислоти;
складний етиловий ефір (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]азетидин-1-карбонової кислоти;
складний ізопропіловий ефір (R)-2-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-ілметил]азетидин-1-карбонової кислоти;

5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(1-метансульфонілазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
диметиламід 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]азетидин-1-сульфонової кислоти;
5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
складний оксетан-3-іловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]азетидин-1-карбонової кислоти;
складний 3-трифторметилоксетан-3-іловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]азетидин-1-карбонової кислоти;
складний 3-метилоксетан-3-іловий ефір 3-[5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-[1-(5-метил[1,3,4]оксадіазол-2-іл)азетидин-3-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-[1-(5-ізопропіл[1,3,4]оксадіазол-2-іл)азетидин-3-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2-[1-(5-трифторметил[1,3,4]оксадіазол-2-іл)азетидин-3-іл]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
складний ізопропіловий ефір 5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-карбонової кислоти;
диметиламід 5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-6-оксо-7-(2-трифторметилбензил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-2-карбонової кислоти;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(2-метилпропеніл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(2-метилаліл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-ізобутил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-[2-([2H$_3$]метил)[1,1,2,3,3,3-$^2$H$_6$]пропіл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(2-оксоазетидин-3-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(1-метилциклопропілметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(2,2-дифторетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(1,1-диметилпроп-2-ініл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-ізопропіл-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-([1,1,1,2,3,3,3-$^2$H$_7$]пропан-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-([1,1,1,3,3,3-$^2$H$_6$]пропан-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(3-фтороксетан-3-ілметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-циклопропілметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(3-метилоксетан-3-ілметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(1-фторциклопропілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(2-фтор-2-метилпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-етил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

2-[1,1,2,2,2-2H5]етил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-(3-гідроксіоксетан-3-ілметил)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-трет-бутил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-((S)-2-фторпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-((R)-2-фторпропіл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-((S)-2,2-дифтор-1-метилетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-((R)-2,2-дифтор-1-метилетил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-((R)-2,2-дифторциклопропілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-((S)-2,2-дифторциклопропілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2-(2-триметилсиланілетоксиметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(1-фторциклопропілметил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(1-фторциклопропілметил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-(2,2-дифторпропіл)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(3-трифтор-метилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-циклопропіл-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
7-(2-бром-6-трифторметилбензил)-2-циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
7-(2-бром-6-трифторметилбензил)-2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)-4-метилпіперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[(S)-1-(2-фтор-6-метилфеніл)азепан-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[(R)-1-(2-фтор-6-метилфеніл)азепан-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-метоксиметил-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-ізопропілбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметоксибензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
7-(2-хлорбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(4-хлор-2,5-диметил-2H-піразол-3-іл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-трифторметилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-трифторметоксифеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-хлор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-[(R)-1-(2-трифторметилфеніл)етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-[(S)-1-(2-трифторметилфеніл)етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
7-(2-циклопропілметоксибензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(4-ізопропілпіримідин-5-ілметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-[2-(оксетан-3-ілокси)бензил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-ізопропоксибензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
7-(2-етоксибензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-ізопропілфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-циклопропілфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(4-ізопропоксипіридазин-3-ілметил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[(R)-1-(2-фтор-6-метилфеніл)піролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[(R)-1-(2,6-диметилфеніл)піролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[(S)-1-(2,6-диметилфеніл)піролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[(R)-1-(2-фтор-6-метилфеніл)-3-метилпіролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[(S)-1-(2-фтор-6-метилфеніл)-3-метилпіролідин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[(R)-1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)азетидин-3-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он;
6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он;
6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-он;
1-циклопропілметил-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-1,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

1-циклопропіл-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
1-циклопропілметил-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-1-(1-метилциклопропілметил)-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-1-(2-фтор-2-метилпропіл)-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
1-(2,2-дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(R)-1-(2,2-дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
1-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-3-(2-трифторметилбензил)-1,3,6,7-тетрагідропурин-2-он;
1-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-3-(2-трифторметилбензил)-7-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,3,6,7-тетрагідропурин-2-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-6,7-дигідро-4H-оксазоло[5,4-d]піримідин-5-он; або
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-6,7-дигідро-4H-тіазоло[5,4-d]піримідин-5-он;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за п. 1, яка являє собою:
6-[1-(2-фтор-6-трифторметоксифеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-трифторметилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2,6-дифторфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-трифторметилфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-трифторметоксифеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
2-{4-[7-(2-циклопропілбензил)-2-метил-6-оксо-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл]піперидин-1-іл}-3-фторбензонітрил;
7-(2-циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2,6-дифторфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-[(R)-1-(2-трифторметилфеніл)етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2-метил-7-[(S)-1-(2-трифторметилфеніл)етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
3-фтор-2-(4-{2-метил-6-оксо-7-[(R)-1-(2-трифторметилфеніл)етил]-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл}піперидин-1-іл)бензонітрил;
3-фтор-2-(4-{2-метил-6-оксо-7-[(S)-1-(2-трифторметилфеніл)етил]-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-5-іл}піперидин-1-іл)бензонітрил;
5-[1-(2,6-дифторфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-[(S)-1-(2-трифторметилфеніл)етил]-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
6-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
5-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
6-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
4-(2-циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
4-(2-циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(S)-4-(2-циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(S)-4-(2-циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(R)-4-(2-циклопропілбензил)-2-(2,2-дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(S)-4-(2-циклопропілбензил)-2-(2,2-дифторпропіл)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(R)-2-циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(S)-2-циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(S)-2-циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(R)-2-циклопропіл-4-(2-циклопропілбензил)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
6-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(R)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(R)-2-циклопропіл-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(S)-2-циклопропіл-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(R)-6-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,7-диметил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(R)-2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-2-циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-2-циклопропіл-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-2-циклопропіл-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-2-циклопропіл-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(S)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-6-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(S)-6-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(R)-2-циклопропіл-6-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(S)-2-циклопропіл-6-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-7-метил-4-(2-трифторметилбензил)-2,4,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-d]піримідин-5-он;
(R)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-[1-(2-циклопропіл-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-2-циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-2-циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-2-циклопропіл-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-2-циклопропіл-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-[1-(2-дифторметил-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-2,4-диметил-7-(3-трифтор-метилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-ілметил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-2-циклопропіл-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-2-циклопропіл-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-[1-(2-бром-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-[1-(2-бром-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-2-циклопропіл-4-метил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-(2'-метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-(2'-метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
7-(2-циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2-(тетрагідропіран-2-іл)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-7-(2-циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-7-(2-циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-7-(2-циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-7-(2-циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-7-(2-циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-7-(2-циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-[1-(2-хлор-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;

(R)-7-(2-циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-7-(2-циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-трифторметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-(4'-хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-(4'-хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-2,4-диметил-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-(4'-хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-5-(4'-хлор-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-2-циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-2-циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-(2'-метокси-4'-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-2-циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(S)-2-циклопропіл-7-(2-циклопропілбензил)-5-(4'-дифторметил-2'-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-4-іл)-4-метил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
(R)-5-[1-(2-бром-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он або
(S)-5-[1-(2-бром-6-фторфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-циклопропілбензил)-2,4-диметил-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-он;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука 2-(2,2-дифторпропіл)-5-[1-(2-фтор-6-метилфеніл)піперидин-4-іл]-7-(2-трифторметилбензил)-2,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-ону або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Фармацевтична композиція, що містить як активну речовину сполуку за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як лікарського засобу.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для попередження або лікування васкулітних захворювань або розладів, запальних захворювань або розладів, що залучають внутрішньосудинне вивільнення мікровезикул, імунокомплексних (IC) захворювань або розладів, нейродегенеративних захворювань або розладів, запальних захворювань або розладів, пов'язаних з комплементом, бульозних захворювань або розладів, захворювань або розладів, пов'язаних з ішемією та/або ішемічним реперфузійним ушкодженням, запальних захворювань або розладів кишечнику, аутоімунних захворювань або розладів, або злоякісного новоутворення.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль для попередження або лікування шкідливих наслідків контактної чутливості та запалення, викликаного контактом з синтетичними поверхнями; попередження або лікування підвищеної активації лейкоцитів та тромбоцитів (та їх інфільтрації у тканини); попередження або лікування патологічних ускладнень, асоційованих з інтоксикацією або ушкодженням, таким як травма, втрата крові, шок або хірургічна операція, включаючи трансплантацію; попередження або лікування патологічних ускладнень, асоційованих з інсулінозалежним цукровим діабетом; попередження/зменшення ризику інфаркту міокарда або тромбозу; попередження або лікування набряку або підвищеної проникності капілярів; або попередження/зменшення коронарної ендотеліальної дисфункції, викликаної серцево-легеневим шунтуванням та/або кардіоплегією.

18. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для попередження або лікування васкулітних захворювань або розладів; запальних захворювань або розладів, що залучають внутрішньосудинне вивільнення мікровезикул, імунокомплексних (IC) захворювань або розладів; нейродегенеративних захворювань або розладів; запальних захворювань або розладів, пов'язаних з комплементом; бульозних захворювань або розладів; захворювань або розладів, пов'язаних з ішемією та/або ішемічним реперфузійним ушкодженням; запальних захворювань або розладів кишечнику; аутоімунних захворювань або розладів; злоякісного новоутворення;

шкідливих наслідків контактної чутливості та запалення, викликаного контактом з синтетичними поверхнями; підвищеної активації лейкоцитів та тромбоцитів (та їх інфільтрації у тканини); патологічних ускладнень, асоційованих з інтоксикацією або ушкодженням, таким як травма, втрата крові, шок або хірургічна операція, включаючи трансплантацію; патологічних ускладнень, асоційованих з інсулінозалежним цукровим діабетом; ризику інфаркту міокарда або тромбозу; набряку або підвищеної проникності капілярів; або коронарної ендотеліальної дисфункції, викликаної серцево-легеневим шунтуванням та/або кардіоплегією.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601